



HAL
open science

Étude rétrospective de 175 mélanomes de Dubreuilh : facteurs associés au risque invasif et au risque de récurrence

Émilie Gérard

► **To cite this version:**

Émilie Gérard. Étude rétrospective de 175 mélanomes de Dubreuilh : facteurs associés au risque invasif et au risque de récurrence. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01246335

HAL Id: dumas-01246335

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01246335>

Submitted on 18 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse n°3169

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 2015 par

Emilie Gérard

Née le 26 Juillet 1986 à Bordeaux (33)

Discipline : Dermatologie - Vénérologie

**Etude rétrospective de 175 mélanomes de Dubreuilh :
facteurs associés au risque invasif et au risque de récurrence**

Directrice de thèse

Professeur Marie BEYLOT-BARRY

Rapporteur externe

Professeur Bernard CRIBIER

Jury

Professeur Béatrice VERGIER
Professeur Marie-Sylvie DOUTRE
Professeur Vincent PINSOLLE
Docteur Anne PHAM-LEDARD
Docteur Olivier COGREL
Docteur Caroline DUTRIAUX

Président
Membre
Membre
Membre
Membre
Membre

Remerciements

Président de thèse

Madame le Professeur Béatrice VERGIER

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Laboratoire d'Anatomie Pathologie, Hôpital Haut-Lévêque CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir accepté de participer à ce travail. Toutes ces heures de relecture étaient passionnantes et votre enthousiasme toujours très communicatif. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec vous sur des projets à venir.

Directrice de thèse

Madame le Professeur Marie BEYLOT-BARRY

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André CHU Bordeaux

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. J'espère avoir été à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordé. Merci pour vos précieuses corrections et pour votre patience. J'ai beaucoup d'admiration pour votre dynamisme et votre rigueur professionnelle qui nous poussent à donner le meilleur de nous-même. J'ai également apprécié vos qualités de pédagogue et votre implication dans la formation des internes. Vous avez toujours été disponible (avec une impressionnante rapidité de réponse mail) et de très bon conseil au cours de mon internat et je vous en remercie.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Marie-Sylvie DOUTRE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André CHU Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'ai beaucoup appris à vos côtés au cours de mon internat grâce à vos grandes qualités de pédagogue et votre disponibilité. J'ai eu beaucoup de chance de travailler dans votre service et j'espère que cette thèse sera à la hauteur de vos attentes.

Monsieur le Professeur Vincent PINSOLLE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Hôpital Pellegrin CHU Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes. Votre expérience de chirurgien nous sera très précieuse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Lien PHAM-LEDARD

Praticien hospitalier Universitaire

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André CHU Bordeaux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Tu as été une formidable chef de clinique toujours très disponible pour tes internes et de très bon conseil dans les moments de doute. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Ton parcours professionnel est un modèle pour les internes.

Madame le Docteur Caroline DUTRIAUX

Praticien hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André CHU Bordeaux

Je suis honorée que tu fasses partie des membres du jury. C'est un véritable plaisir de travailler avec toi et ta bonne humeur apporte un peu de légèreté dans le quotidien souvent difficile de l'oncologie. Tu as de grandes qualités humaines qui font de toi un merveilleux médecin. Encore merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Monsieur le Docteur Olivier COGREL

Praticien hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André CHU Bordeaux

Olivier, merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur de tes attentes. J'ai eu beaucoup de chance d'apprendre les bases de la chirurgie dermatologique à tes côtés. Accepte l'expression de ma respectueuse gratitude.

Rapporteur externe :

Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital civil, CHU Strasbourg

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et je vous en remercie. Vos précieux conseils m'ont permis d'améliorer ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A mes proches :

A mes parents : Mamounette, merci pour tout car il faut du courage pour tenir 10 ans d'études ! Tu es la mère parfaite. Papa, je suis fière d'être ta fille, merci de m'avoir aidé à arriver jusque-là.

A mes sœurs : Camillou, Oliou : les sistas, les dragés, je suis tellement fière de vous, vous êtes beaucoup plus que ma famille, tout simplement une partie de moi-même.

A tonton Patrick, tatie Laurence et Patrice, à mes cousins : Amandine et Enzo et à tous nos repas de famille.

A ma grand-mère : et tous les potins sur la famille !

A ma belle sœur : Bibon, ma 3^{ème} sœur, je suis impressionnée par ta grande maturité, ton courage et ta détermination, tu vas accomplir de grandes choses.

A Anne-Marie et Philippe : mes beaux-parents adorés. Merci d'être toujours là pour moi et merci pour vos précieux conseils.

A mes amis de toujours :

La Facky Team bien sûr : à nos heures passées dans le petit parc de la fac et à toutes nos soirées : Taupe et Chamayou je ne sais pas ce que j'aurai fait sans vous : toujours ensemble dans les bons comme les mauvais moments, mon petit Hugo et sa passion pour les figues, Flo notre ami imaginaire et Charlotte, GuiGui, Bono, à KB et ses pichets . A Ambrounette mon petit rayon de soleil et à nos sessions debrif, à ma Tod fidèle au poste depuis le lycée et à ses baskets feutre, à Laura et à nos 5 en maths, à Rox et nos heures passées dans les vignes, à Hélo et à tous nos exploits d'ado, à Droz et à Matoche : la fine équipe du lycée.

A mes cointernes et ami(s)s :

De dermato : Marie (mamie bitch) ma best cointerne ever, toujours au top : dans les placards comme sur le dance floor !, Doudou, ma confidente, merci pour ce tour de France du DESC et nos grandes conversations philosophiques, Soko le lambeau/baby bitch : mon petit poulain, tu as dépassé toutes mes espérances, Anne Laurie, promis on ira à la Calle Ocho l'année prochaine...

Petit faucon (daddy bitch) : le meilleur chorégraphe de tous les temps !

Caro, Camille, Dada, Dudu, Aurélia, Stéphanie, Lucile (un jour on ira à Anglet), Dianou, Tac, Annick et à toutes les autres !

De gastro : à Vincent et tous nos débats, Clem et nos soirées DESC et bien sûr au Dr Ricard et nos grands projets de thèse même si je ne porte sûrement pas la robe d'Hunger Game ce soir...

De rhumato : à Fricky, Pichpich et Anne sans oublier Popo.
D'anapath : Léa la déglingue, Benjyboy, Clem, Frantzeuuuu et au groupe des boloss !
De radiothérapie : Fred, Flo et Vincent (je cède les droits d'auteur pour mon histoire)
A Gaëlle et nos heures passées le soir en anapath dans nos cartons de thèse
A Laura notre grande organisatrice de we copain !

Aux secrétaires, IDE, aides-soignantes, socio-esthéticienne : sans lequel(le)s je n'aurai pas pu travailler :

De dermato : Ma petite Claire, Katia, Séverine, Lucie, Mumu, Sandrine, Danny, Maryse, Patricia, Corinne, Laurence, Céline, Elo ; D'onco : Marianne, Véro, Kevin, Anne, Fabienne, Laetitia, Fetna, Anais, Marine, Laura, et ma petite Lisa bien sûr : tu es quelqu'un exceptionnel et je ne suis pas la seule à le penser... De radiothérapie : Emilie, Lucette, Pascale, Fabienne, Corinne ainsi que les manips et les physiciennes

Aux techniciennes du laboratoire d'anatomopathologie :

Céline, Aurore, Gene et Laure : merci de m'avoir aidé pour ma thèse malgré les difficultés climatiques...

Aux CCA, PH, PU-PH qui m'ont transmis leur savoir au cours de mes études

Pr Taieb, Pr Seneschal, Dr Milpied, Dr Digue, Dr Smith, Dr Dupin, Dr Ouabrache, Dr Huchet, Dr Bouyssou-Gauthier,

Dr Thomas Jouary : merci de m'avoir fait aimer la cancéro,

Dr Elise Kostrzewa (grand'ma bitch) : merci pour ce petit paradis libournais

Dr JF Goussot : J'ai adoré apprendre la dermatopath à vos côtés, merci de m'avoir transmis votre passion : « regardez comme c'est magnifique »

A Sébastien : Mon amour, merci d'avoir patiemment écouté des dizaines de répétition de topos dermato (avec le plus grand intérêt). Tu es le seul anesthésiste du CHU à savoir diagnostiquer une dermite séborrhéique et j'en suis fière ! Merci pour ton soutien inconditionnel, merci de donner du sens à tout ça... et à tous nos projets futurs...

Les mélanomes cervico-faciaux sont-ils tous des mélanomes de Dubreuilh ?

1) Epidémiologie des mélanomes cervico-faciaux	20
1.1) Incidence	20
1.2) Quelle est la proportion de mélanomes de Dubreuilh ?	20
1.3) Profil des patients	21
1.3.1) Des patients plus âgés	21
1.3.2) Sexe	21
2) Quelles sont leur distribution anatomique ?	21
2.1) Selon le sexe	22
2.2) Selon le type histologique	22
3) Facteurs pronostics :	24
3.1) Le mélanomes de Dubreuilh : de meilleur pronostic ?	24
3.2) Localisation anatomique	24
3.2.1) Mélanomes du cuir chevelu et du cou	24
3.2.2) Mélanome des oreilles	25

Le mélanome de Dubreuilh : un défi diagnostique

1) Epidémiologie	27
2) Terrain	27
2.1) Age	27
2.2) Sexe	28
2.3) Exposition solaire	28
3) Durée d'évolution	29
4) Clinique	30
4.1) Aspect classique	30
4.2) Composante achromique	30
5) Difficultés d'évaluation des marges cliniques : quels outils pour aider au-delà de la clinique ?	31
5.1) Dermoscopie	31
5.2) Microscopie confocale	33
5.3) Lampe de Wood	34
6) Difficulté d'évaluation des marges histologiques	35
6.1) Aspect histologique et phase de croissance	35
6.2) Discordance entre résultats de la biopsie et résultat de la pièce d'exérèse	37
6.3) Evaluation des marges histologiques	37
6.3.1) Discordance inter-pathologistes	37
6.3.2) Distinction entre mélanomes de Dubreuilh et hyperplasie mélanocytaire bénigne	38
6.3.3) Apport de l'immunohistochimie	39
6.4) Composante desmoplastique	40
7) Evaluation du risque invasif secondaire	41
7.1) Epidémiologie	41
7.2) Critères évolutifs cliniques d'invasion secondaire	41
7.3) Critères histologiques prédictifs d'une invasion	42
8) Evaluation du risque de récurrence	42

8.1) Un taux de récurrence très variable	42
8.2) Facteurs pronostiques histologiques de la récurrence	42
8.3) Positivité des marges et risque d'invasion secondaire	43

Mélanome de Dubreuilh : un défi thérapeutique

1) Recommandations	44
2) Chirurgie classique	44
3) Chirurgie micrographique	45
3.1) Procédure du slow-Moh	45
3.2) Techniques de chirurgie micrographique alternatives	46
3.3) Efficacité	48
4) Radiothérapie	50
4.1) Différents types de rayonnements	
4.2) Diamètre du champ d'irradiation	
4.3) Quels sont les paramètres utilisés ?	
4.4) Efficacité en traitement adjuvant	
4.5) Effets secondaires	
5) imiquimod	51
6) Cryothérapie	53
7) Laser	54
8) Algorithme de prise en charge thérapeutique	55

Etude rétrospective de 175 mélanomes de Dubreuilh : facteurs associés au risque invasif et au risque de récurrence.

Objectif de l'étude	56
Patients et méthode	56
1) Critères d'inclusion	56
2) Critères d'exclusion	57
3) Recueil des données	57
3.1) Dossiers médicaux	57
3.2) Description clinique	57
3.3) Prise en charge thérapeutique	59
3.4) Recueil des données anatomo-pathologiques	59
3.5) Suivi des patients	62
4) Statistiques	62
Résultats:	63
1) Données épidémiologiques et cliniques	63
1.1) Sexe	63
1.2) Age au diagnostic	63
1.3) Profession	64
1.4) Phototype	64
1.5) Antécédents cancers cutanés	65
1.6) Durée d'évolution de la lésion avant prise en charge chirurgicale	66
1.7) Motif de consultation	66
1.8) Traitements antérieurs reçus avant la prise en charge chirurgicale	66
1.9) Présentation clinique initiale	67
1.9.1) Surface les lésions	67
1.9.2) Caractéristiques cliniques	68
1.9.3) Localisation	69
1.10) Résultats de la biopsie initiale	71
2) Traitements réalisés	73
2.1) Type de chirurgie	73

2.2) Marges cliniques	73
2.3) Résultat de la chirurgie	74
3) Données anatomopathologiques	75
3.1) Sous-groupes histologiques	75
3.2) Degré d'inflammation	75
3.3) Composante desmoplastique	76
3.4) Ulcération	76
3.5) Association à un naevus	77
3.6) Analyse histologique des marges d'exérèse avec A103	77
3.6.1) Marges positives R1	79
3.6.2) Marges négatives R0	80
3.6.3) Marges douteuses R0/1	80
3.7) Analyse des discordances entre les 2 lectures histologiques initiales	80
3.8) Analyse des marges initiales en fonction du type de chirurgie	83
4) Prise en charge des marges tumorales	83
4.1) R1 initiale	83
4.2) R2 initiales	84
4.3) R0/1 à la relecture	84
5) Suivi des patients	85
5.1) Type de récurrence	85
5.2) Corrélation entre sous-groupes histologiques	87
5.3) Récurrence métastatique	88
Objectif principal : existe-t-il des facteurs associés au risque de récurrence ?	89
1) Analyse univariée des facteurs cliniques	89
2) Analyse multivariée	90
Objectif secondaire : existe-t-il des facteurs associés au risque de récurrence ?	91
1) Analyse univariée	91
Discussion	93
Profil des patients	93
La zone périphérique : seul facteur associé au risque invasif	95
Les mélanomes de Dubreuilh invasifs : principal facteur associé au risque de récurrence locale et métastatique	97
Difficultés anatomopathologiques	100
Différents profils selon les sous types histologiques	101
Conclusion	103
Bibliographie	105

Abréviation :

CMM : Chirurgie Micrographique de Mohs

HES: Hématéine-Eosine-Safran

HNM : *Head and Neck Melanoma* ou mélanomes tête et cou

JDE: Jonction Dermo-Epidermique

KAP : Kératose Actinique Pigmentée

LM: *Lentigo Maligna* ou mélanome de Dubreuilh

LMM : *Lentigo Maligna Melanoma* ou mélanome de Dubreuilh avec composante invasive

MCIV: Microscopie Confocale In Vivo

MD: Mélanome de Dubreuilh

MIS: Mélanome *In Situ*

NM: *Nodular Melanoma* ou mélanome nodulaire

RGP: *Radial Growth Phase* ou phase de croissance horizontale

R0: marges saines

R1: marges tumorales in situ

R2: marges tumorales invasives

R0/1: marges douteuses

SSM: *Superficial Spreading Melanoma* ou melanoma à extension superficielle

TILs : *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* ou infiltrat lymphocytaire péri tumoral

VGP: *Vertical Growth Phase* ou phase de croissance verticale

Liste des figures

Figure 1. Modèle de progression des images dermoscopiques du mélanome de Dubreuilh selon Stolz et coll. .31	31
Figure 2. Critères dermoscopiques du MD selon Pralong et coll.....32	32
Figure 3. Score diagnostique du MD en MCIV selon Guitera et coll.....34	34
Figure 4. Technique du gâteau dite de Tübingen.....46	46
Figure 5. Technique du Spaghetti (Iconographie Dr O. Cogrel)..... 47	47
Figure 6. Square procedure48	48
Figure 7. Radiothérapie dans le traitement de MD (Read et coll.)..... 51	51
Figure 8. Localisation des lésions selon les sous-unités anatomiques.....58	58
Figure 9. Répartition de la population en groupes d'âge.....63	63
Figure 10. Répartition de la population selon la surface des lésions (en cm ²)..... 68	68
Figure 11. Localisation des MD selon le sexe.....69	69
Figure 12. Répartition des lésions selon les sous-unités anatomiques.....70	70
Figure 13. Répartition des lésions invasives sur la biopsie selon le Breslow.....72	72
Figure 14. Répartition des lésions invasives sur la pièce d'exérèse finale selon le Breslow74	74
Figure 15. RGP <i>in situ</i> . HES (40x8), A103 (40x4)..... 75	75
Figure 16. RGP invasif douteux. HES (40x11,65), A103 (40x12,10)..... 75	75
Figure 17. RGP invasif. HES (40x8,65), A103 (40x17,66)..... 76	76
Figure 18. VGP. HES (40x19,20), A103 (40x3,08)..... 76	76
Figure 19. Equivalent VGP. A103 (40x5,69)..... 77	77
Figure 20. Invasif. HES (40x0,53) et (40x6,86)..... 77	77

Figure 21. Composante desmoplastique associée à un MD.....	78
Figure 22. Exemple de marge saine lors de la relecture A03(x 4).....	79
Figure 23. Exemple de marge tumorale lors de la relecture A03(x 4).....	80
Figure 24. Pattern 1 A103 (40x1,7).....	80
Figure 25. Pattern 2 A103 (40x2).....	81
Figure 26. Pattern 3 (4x0,75).....	81

Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition des HNM des plus grandes cohortes de la littérature selon le type histologique, la localisation anatomique et le sexe.....	23
Tableau 2. Facteurs de mauvais pronostic des HNM retrouvés dans la littérature.....	26
Tableau 3 : Différents anticorps utilisés en immunohistochimie pour le diagnostic de tumeur mélanocytaire....	39
Tableau 4. Répartition des catégories socioprofessionnelles de l'ensemble des emplois exercés par les patients lors de leur période d'activité professionnelle, n=175.....	64
Tableau 5. Répartition des antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés.....	65
Tableau 6. Répartition des traitements antérieurs de la lésion.....	67
Tableau 7. Répartition de la topographie des lésions selon le sexe.....	71
Tableau 8. Comparaison des résultats histologiques de la biopsie initiale et de la pièce d'exérèse.....	72
Tableau 9. Répartition des marges cliniques selon le résultat de la biopsie initiale et le type de chirurgie.....	73
Tableau 10. Résultats histologiques des marges d'exérèse lors de la lecture initiale (lecture 1) et lors de la relecture en aveugle (lecture 2).....	79
Tableau 11 : Cas discordants entre les 2 relectures et conséquence clinique (prise en charge et récurrence).....	82
Tableau 12. Analyse des marges de l'exérèse initiale en fonction du type de chirurgie.....	83
Tableau 13. Prise en charge des marges R1 initiales.....	83
Tableau 14. Prise en charge des marges R2 initiales.....	84
Tableau 15. Prise en charge des marges R0/1 à la relecture.....	84
Tableau 16. Caractéristique des patients ayant présenté une récurrence au cours du suivi.....	86
Tableau 17. Corrélation entre sous-groupes histologiques, marges d'exérèse initiales, finales et récurrence.....	87
Tableau 18 : Résumé des caractéristiques des patients métastatiques dans la série.....	88
Tableau 19. Facteurs associés au risque invasif : analyse univariée.....	89
Tableau 20. Facteurs associés au risque de récurrence : analyse univariée.....	91

INTRODUCTION

Le mélanome est un processus tumoral, dérivé de la prolifération anormale des mélanocytes.

Le mélanome de Dubreuilh (MD) est le type histologique de mélanome le plus fréquent au niveau de la région tête et cou et toutes les études épidémiologiques s'accordent à montrer une **augmentation de son incidence** dans le monde (1).

Il est observé le plus souvent sur le **visage chez des sujets âgés**.

Sa terminologie a beaucoup évoluée. En 1892, Hutchinson attire l'attention sur le potentiel évolutif de certaines lésions de la face qu'il appelle « **senile freckle** » puis « **lentigo melanosis** » (2).

En 1894, il a été décrit par Dubreuilh comme « lentigo malin des vieillards » puis comme « **mélanose circonscrite précancéreuse** » (3).

Lors de la révision de la terminologie dermatologique française en 1990, le terme de « **mélanose de Dubreuilh** » a été supprimé et remplacé par celui de « **mélanome de Dubreuilh** » (MD)(4).

Il fait partie d'un spectre histologique. En effet le MD ou « lentigo melanoma » (LM) chez des anglo-saxons, est une prolifération mélanocytaire strictement *in situ*. L'extension est lentement progressive et les tumeurs sont souvent de grande taille (5).

Il se développe initialement sur des lésions secondaires à une héliodermie importante, anciennement appelée mélanose de Dubreuilh. Cette terminologie unique pour toute prolifération mélanocytaire *in situ* lentigineuse dans un contexte de dommages actiniques a l'avantage d'être reproductible même si elle ne reflète pas les subtilités histologiques.

Certains auteurs le nomment « melanoma *in situ* ou MIS »(6) d'autres considèrent toujours qu'il s'agit seulement d'une lésion précancéreuse .

Au cours de son extension progressive, ou rarement de façon très précoce, peut apparaître une composante tumorale mélanocytaire invasive : MD invasif ou lentigo maligna melanoma (LMM) chez les anglo-saxons.

Il semble donc exister plusieurs profils de MD avec des présentations cliniques et des évolutions différentes au sein de ce spectre histologique.

Les recommandations actuelles préconisent une prise en charge chirurgicale avec des marges probabilistes de 10mm en chirurgie standard pouvant être réduites à 5mm en chirurgie de Mohs (7). Le choix de ces marges est dû au caractère multifocal du MD mais sont souvent **peu réalisables en pratique du fait de la taille des lésions et des localisations péri-orificielles.**

Le MD a longtemps été considéré comme de meilleur pronostic que les autres formes histologiques de mélanomes en raison de sa lente phase de croissance horizontale mais il peut survenir chez certains patients une phase invasive à long terme (invasion secondaire), modifiant le pronostic et rejoignant celui du SSM dépendant de l'indice de Breslow (8).

L'incidence de ces lésions invasives est difficile à déterminer du fait de leur inconstance et de l'évolution prolongée des lésions.

Un des enjeux majeurs dans la prise en charge du MD est de déterminer des facteurs cliniques associés au risque invasif afin d'identifier un groupe de patients « plus à risque » de développer une lésion invasive. La mise en évidence de tels facteurs pourrait amener à adapter la prise en charge thérapeutique initiale (marges plus importantes, traitements complémentaires après la chirurgie..).

La deuxième problématique du MD pour les cliniciens et les anatomopathologistes est son extension lentigineuse latérale infra-clinique et son caractère multifocal sur terrain d'héliodermie rendant l'évaluation clinique et histologique des limites de la tumeur difficile et exposant au risque de récurrence notamment en périphérie en cas d'exérèse incomplète.

L'évaluation histologique des marges est complexe du fait de la présence de mélanocytes atypiques à distance de la lésion visible cliniquement. **La distinction entre persistance de lésions de MD sur les marges latérales et simple lentigo actinique peut parfois être impossible** même avec l'aide de l'immunohistochimie avec des anticorps tel que l'A103, le plus utilisé en routine (9).

La persistance de lésions de MD sur une ou plusieurs marges après une exérèse **va amener le plus souvent à une reprise chirurgicale.** Dans certains cas, peuvent être discutés des traitements alternatifs à la reprise, notamment en cas de lésion très étendue ou de sujets très âgés, tels que la radiothérapie ou l'imiquimod (10).

Avoir une définition plus précise de ces critères (marges saines vs non saines) pourrait diminuer le nombre de reprises chirurgicales en cas de sur-estimation ou au contraire diminuer le nombre de récurrence en cas de sous-estimation.

Cependant, il est important de savoir si **une marge positive est véritablement corrélée à un risque de récurrence ou à un risque d'invasion secondaire.**

La réponse à cette question, non résolue à l'heure actuelle, a un impact direct sur la prise en charge thérapeutique d'un MD et sur l'objectif de radicalité carcinologique.

Afin de répondre à cette problématique, nous avons mené une étude sur 175 patients opérés d'un MD au CHU de Bordeaux entre 2009 et 2014.

Notre objectif principal est de rechercher des facteurs cliniques associés au risque invasif au diagnostic d'un MD afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Notre objectif secondaire était :

-de rechercher des facteurs cliniques et anatomopathologiques associés au risque de récurrence local et métastatique.

Les mélanomes cervico-faciaux sont-ils tous des mélanomes de Dubreuilh ?

1) Epidémiologie des mélanomes cervico-faciaux

1.1) Incidence

L'incidence du mélanome a été multipliée par 3 depuis le début des années 1970 (11) aux Etats Unis, au Canada, en Australie, en Asie et en Europe. Si le mélanome représente à peine 3% de l'ensemble des tumeurs cutanées malignes, il est responsable de 75% de décès liés aux cancers cutanés.

Certaines études ont montré que les **HNM représentent 10 à 20% de tous les mélanomes** (12). Cette proportion tend à s'accroître avec le temps, principalement en raison du vieillissement de la population.

1.2) Quelle est la proportion de mélanomes de Dubreuilh ?

Le MD est le sous type histologique le plus souvent rencontré au niveau cervico-facial, comme le confirment plusieurs cohortes de HNM (13) (14)(15) .

Il est très largement majoritaire dans les cohortes de HNM *in situ* comme celle de Grange où **97%** des 205 HNM sont des MD (15).

Cette proportion est plus hétérogène lorsque les formes invasives de MD (ou LMM) sont incluses.

En effet le LMM est toujours le sous type histologique le plus fréquent dans certaines études : **49,2%** des 209 HNM invasifs pour Grange et coll. (25,3% de Superficial Spreading Melanoma (SSM), 20% de mélanomes nodulaires (NM) (15), **52%** des 953 HNM invasifs de l'équipe écossaise de Cox (25% de et 23% de NM) (12).

Dans d'autres étude cette prédominance est moins marquée :(**24%**) dans la cohorte européenne de Ringborg et coll. (16), les études australiennes (**15%**) (17) et américaines (**16%**) (18) où le SSM est majoritairement représenté.

1.3) Profil des patients

1.3.1) Des patients plus âgés :

De manière générale **les HNM touchent des patients plus âgés que ceux des autres localisations anatomiques** (19).

Ainsi dans une série de 1548 mélanomes toutes localisations confondues (15) la moyenne d'âge des patients avec HNM (26,7%) était de 71,2 ans vs 58,4 ans pour les localisations extrafaciales.

Si l'on s'intéresse aux différents sous types histologiques de la région cervico-faciale, **la majorité des auteurs confirment que le MD survient chez des patients plus âgés** (73 ans) que le SSM (57 ans) et le MN (68 ans) (12).

1.3.2) Sexe :

Concernant les HNM, les données sont sur ce point discordantes, avec pour certains une **légère prédominance féminine** : 58,2% des 953 patients la série de Cox et coll. (12), 53% des 581 patients de la série de Ringborg et coll. (16), 54% des 756 patients de la série de Gillgren et coll.(13). A l'inverse deux grandes séries mettent en évidence une majorité d'hommes: Golger et coll. 61,5% (2218 patients) (20) et O'Brien et coll. 59,6% (998 patients) (18).

2) Distribution anatomique des mélanomes cervico-faciaux :

Les résultats de la série américaine d'Urist et coll. montrent que les HNM, tous types histologiques confondus et sans distinction de sexe, sont le plus souvent présents sur le visage (47%) en particulier sur la joue devant le cou (27%), le cuir chevelu et les oreilles (13%)(12). Cette distribution anatomique est strictement identique à celle décrite dans la cohorte australienne de O'Brien et coll. de 998 HNM (18).

2.1) Selon le sexe :

Certaines études mettent en évidence des différences dans la distribution anatomique : avec la **prédominance sur le cuir chevelu, la nuque et les oreilles chez les hommes** s'expliquant par une moins bonne protection naturelle des cheveux, alors que l'atteinte **prédomine au niveau du visage chez les femmes**.

Dabouz et coll. définissent deux régions anatomiques distinctes : une région dite « périphérique » comprenant le cuir chevelu, le front, les tempes, les oreilles et le cou et une région « centrale » comprenant les sourcils, les joues, la zone périorbitaire et périnasale. Ils montrent que une nette prédominance masculine des HNM de la région « périphérique » et une prédominance féminine pour la région « centrale »(15).

2.2) Selon le type histologique :

Dans la série écossaise de Cox de 953 HNM, **90% des LMM sont situés sur le visage**, puis de façon équivalente sur le cou (4%), les oreilles (4%), le cuir chevelu (3%).

Les SSM ont une répartition plus hétérogène : 56% sont localisés sur le visage, 29% sur le cou, 9% sur les oreilles et 6% sur le cuir chevelu.

Les NM ont une répartition quasi équivalente aux SSM : 70% sur le visage, 15% sur le cou, 8% sur les oreilles et 6% au niveau du cuir chevelu.

Articles	Effectif	Type histologique(%) Nombre de cas (n)			Localisation anatomique selon type histologique (%) par ordre de fréquence			Localisation anatomique selon sexe (%) par ordre de fréquence	
		LMM	SSM	NM	LMM	SSM	NM	F	M
Cox et coll. 1996 (12) Royaume-Uni	953	52 n=495	25 n=238	23 n=219	visage : 90 cou et oreille : 9	visage 56 cou : 29 oreille : 9	visage : 70 cou : 15 oreille : 8	visage : 86	visage : 64 cou : 17 oreille : 11
Urist et coll. 1984 (21) Etats-Unis	534	19,8 n=105	43,3 n=231	36,7 n=195	visage : 70 cou : 15	visage : 43 cou : 30 cuir chevelu : 14 oreilles : 13		non étudié	non étudié
Fisher et coll 1989 (22) Etats-Unis	877	16 n=140	51 n=447	30 n=263	visage : 31 nez : 25 oreille : 17 c. chevelu :8 cou : 6	cou : 34,6 c.chevelu :25 visage : 24,2 nez : 4,3 oreille : 10,8	c. chevelu : 33 cou : 31,8 visage : 24,8 oreille : 8,1 nez : 3	visage:37,5 cou:35,9 c chevelu:16 oreille et nez: 5,2	c chevelu:31 visage:27 cou:26 oreille:12 nez:3,6
O'Brien et coll. 1991 (18) Australie	998	16 n=159	30 n=299	28 n=279	visage: 47 cou:29 cuir chevelu: 15 Oreille: 10	<i>type histologique non précisé</i>		non étudié	non étudié
Ringborg et coll. 1993 (16) Suede	581	24 n=140	33 n=192	43 n=250	Visage: 68			Visage:75	oreille: 18 c. chevelu: 15 cou: 7
Dabouz et coll. 2014 (15) France	414	49,3 n=205	25,4 n=106	20,1 n=83	zone périphérique: 28,5 zone centrale: 71,4	zone périphérique:69,4 zone centrale:30,5	zone périphérique:54,7 zone centrale:45,2	zone périphérique:34 zone centrale: 66	zone périphérique:64,4 zone central:35,6
Golger et coll. 2007 (20) Canada	2218	25,6 n=555	27,6 n=613	13,3 n=295	visage: 53,2 cuir chevelu et cou: 29,2 oreille : 13,7			non étudié	non étudié

Tableau 1. Répartition des HNM des plus grandes cohortes de la littérature selon le type histologique, la localisation anatomique et le sexe.

3) Facteurs pronostiques des mélanomes cervico-faciaux :

3.1) Le mélanome de Dubreuilh de meilleur pronostic ?

Les mélanomes de la tête et du cou ont un pronostic plus péjoratif en comparaison aux autres sites anatomiques (13) (20). En 2008, dans une étude de cohorte rétrospective de 3271 HNM, le taux de survie à 10 ans était de 76,2% vs 88,7% pour les autres localisations (23).

La plupart des analyses multivariées ont montré que le **sous type histologique n'était pas un facteur pronostique** indépendant de survie après ajustement sur l'épaisseur tumorale (12)(16).

L'étude suédoise de Ringborg et coll. a montré que le MD dans sa forme invasive avait un meilleur taux de survie (89%) à 5 ans que les SSM (77%) et les NM (63%). Mais dans cette étude, les LMM étaient présents de façon significativement plus importante chez les femmes notamment sur le visage (meilleur pronostic).

Strictement *in situ*, le MD a un meilleur pronostic que les autres types histologiques. Une fois invasif, son pronostic rejoint celui des autres types de mélanome et est basé uniquement sur l'épaisseur de la tumeur (1)(24).

Concernant les autres sous types histologiques, le NM apparaît comme de plus mauvais pronostic (17)(20).

3.2) Localisation anatomique:

De nombreux auteurs ont cherché à savoir si la localisation anatomique d'un HNM pouvait influencer la survie en analyse univariée (19) et multivariée (21)(16)(17)(18).

La plupart des études montrent un pronostic plus mauvais des mélanomes du cuir chevelu, des oreilles et du cou (20)(20)(25).

3.2.1) Mélanomes du cuir chevelu et cervicaux:

Lachiewicz et coll. ont analysé les données de 13 registres du National Cancer Institute dans le cadre du programme « *Surveillance Epidemiology et End Results* » (SEER) dans neuf États.

51 704 mélanomes primitifs de l'adulte, toute localisation confondue, avec composante invasive, ont été inclus entre 1992 et 2003 (23). En analyse multivariée, **les mélanomes du cuir chevelu et cervicaux avaient un taux de mortalité 1,84 fois supérieur à celui des mélanomes des extrémités**, après ajustement de l'influence possible de l'âge, du sexe, de l'épaisseur de la tumeur et de l'ulcération ($p < 0,01$).

Le taux de survie spécifique à cinq ans pour les patients avec des mélanomes du cuir chevelu ou cervicaux était de 83%, comparé à 92 % des patients atteints de mélanomes sur d'autres sites.

La forte incidence des métastases cérébrales dans les mélanomes du cuir chevelu (8-19,5%) explique en partie leur mauvais pronostic (26). Huisman et coll. trouvent une incidence de 6,7% dans leur cohorte de 1687 HNM vs 4,6% pour les autres localisations ($p = 0,03$) (27). Dans cette étude l'indice de Breslow des mélanomes du cuir chevelu était significativement plus épais (moyenne 2,30 vs 1,1mm).

Plusieurs hypothèses ont été formulées dans la littérature. L'hypothèse la plus retrouvée est **le retard au diagnostic dû à la localisation dans le cuir chevelu** et donc le développement de lésions plus invasives.

Certains auteurs pensent que la richesse du réseau vasculaire et lymphatique dans ces localisations faciliterait la pénétration des cellules malignes dans la circulation systémique (25).

3.2.2) Mélanomes des oreilles

Dans l'étude de Thörn et coll., la localisation des mélanomes à l'oreille externe représente un facteur de mauvais pronostic chez les femmes avec une survie à 5 ans de 71% vs 78% pour le tronc et 78% pour le cuir chevelu et le cou. Chez les **hommes** la localisation cuir chevelu-cou était associé à un plus mauvais pronostic : 51% de survie à 5 ans (28).

Wanebo et coll. le confirment avec une survie à 5 ans estimée à 33% pour les mélanomes des oreilles vs 78% pour les mélanomes du visage de même que Moehrle et coll. où le taux de métastases est de 5% dans 161 mélanomes des oreilles (non comparé à d'autres localisations) (29).

Articles	Effectif	Durée suivi (années)	Facteurs de mauvais pronostic et p					Commentaires
			Breslow	Type histologique	Ulcération	Sexe	Localisation anatomique	
Cox et coll. 1996 (12)	595	5	<0.0001	> 0.05	<0.0001	> 0.05	> 0.05	LM exclus
Urist et coll.1984 (21)	417	3	0.00001	0.0056 SSM et NM vs LMM	0.0042	0.1258	0.0246 cuir chevelu-cou vs visage	LM exclus
Wanebo et coll 1988 (30)	83	5	0.008	>0,05	0.035	>0,05	0.035 cuir chevelu oreilles	LM exclus
Fisher et coll. 1989 (22)	877	15	<0,0001	0,108	<0,0001	non étudié	0,493	LM exclus
O'Brien et coll. 1991 (18)	998	30	<0,001	<0,001 SSM et NM vs LMM	0,03	0,26	0,01 cuir chevelu	LM exclus
Ringborg et coll. 1993 (16)	581	7	<0,001	0,08	non étudié	HR : 1,2 M IC [1.02-1.83]	<0,001 cuir chevelu	LM exclus
Golger et coll. 2007 (20)	2218	8	HR : 1,05 IC [1.03-1.07]	HR : 1,61 NM IC [1.17-2.24]	HR : 1,61 NM IC [1.08-2.07]	HR : 1,31 M IC [1.03-1.66]	HR : 1,5 cuir chevelu-cou vs visage IC [1.04-1.78]	LM exclus
Lachiewicz et coll. 2008 (25)	3271	30	< 0.001	non étudié	< 0.001	<0 .001 M	<0,01 cuir chevelu-cou	LM inclus

Tableau 2. Facteurs de mauvais pronostic des HNM :

Résultats des analyses multivariées

Mélanome de Dubreuilh : un défi diagnostique

1) Epidémiologie :

La plupart des études épidémiologiques ont été réalisées dans les années 1980. L'une d'entre elles, conduite par Newell à partir du registre américain des cancers « SEER » des années 1970 à 1980 montre une incidence comprise entre 0,6 et 0,8 cas pour 100 000 habitants avec un sexe-ratio homme/femme de 1,31 (31). Une étude australienne trouve une incidence supérieure de 1,3 pour 100 000 habitants à la même période (32). Des auteurs suggèrent que ces taux d'incidence sont probablement sous-estimés en raison du grand nombre de patients traités en externe et non référencés dans les registres nationaux (33). Mirzoyev et coll. ont montré une augmentation globale de l'incidence du MD ajustée au sexe et à l'âge de 2,2 entre 1970 et 1989 à 13,7 entre 2004 et 2007. Les données les plus récentes sont issues du registre SEER (1973-2012) et concernent les mélanomes *in situ* en général coll. Leur incidence est en rapide augmentation de +9,5% par an (vs 2,6% pour les invasifs)(34). **Cette majoration d'incidence ces 40 dernières années est expliquée en partie par le vieillissement global de la population et probablement par l'augmentation des diagnostics avec un meilleur dépistage des patients à risque.** L'installation de plus en plus fréquente des « jeunes » retraités dans des zones plus ensoleillées participe aussi sûrement à l'augmentation de l'incidence.

2) Terrain :

2.1) Age :

C'est également dans les années 1980 qu'a été mise en évidence **une augmentation significative de l'incidence du MD avec l'âge.** Les premières études ont montré une augmentation de l'incidence du MD à partir de 40 ans avec un pic à 70 ans (35).

L'étude américaine conduite par Mirzoyev sur des données de 1970 à 2007, a montré que l'incidence du MD était : de 1 pour 100 000 entre 18 et 49 ans, à **51,9 pour 100 000 entre 70 et 79 ans** et 21,9 pour 100 000 à partir de 80 ans (36).

Toutefois la proportion non négligeable de MD chez **des sujets plus jeunes** a été évoquée rapidement dans la littérature. Swetter et coll. rapportent une augmentation de 54% du taux d'incidence de MD des patients âgés de 45 à 64 ans entre 1990 et 2000 (1).

Dans certaines études le pourcentage de patients âgés de moins de 40 ans atteint jusqu'à 10% de l'effectif de la population (37)(38). Certains cas ont été rapportés chez des patients âgés de moins de 30 ans.

2.2) Sexe :

Dans la littérature la prédominance du MD chez l'homme ou la femme n'est pas clairement démontrée.

Il semble exister une **discrète prédominance féminine** comme dans la cohorte de Cox et coll. (498 MD), avec un sexe-ratio femme/homme de 1,7 (12). Les données les plus récentes sont celle de l'équipe de Zalaudek en 2015 :60% de femmes sur 120 cas ($p=0,008$) (39).

2.3) Exposition solaire :

L'exposition solaire chronique et cumulative a été identifiée comme principal facteur de risque d'apparition d'un MD courant des années 1980 (32). Cette forte association a été confirmée 10 ans plus tard par la constatation d'une latéralisation du MD sur la partie du visage photoexposée des conducteurs automobiles.

Ainsi une équipe australienne a montré la forte incidence du MD côté droit du visage des hommes conducteurs et côté gauche des femmes plutôt passagères (40). Cette période des années 1990 correspond à l'aire « pré climatisation » avec une conduite quotidienne « fenêtre ouverte » et exposition directe aux UV.

20 ans plus tard, une équipe américaine effectue les mêmes travaux sur une cohorte de 99 MD avec franche latéralisation tumorale côté gauche (conducteur) sans différence entre les hommes et les femmes (41).

Dans une cohorte française de 279 HNM, Lesage et coll. observent **chez les hommes une prédominance de lésions dans la zone périphérique** (cuir chevelu, front, tempes, oreilles et cou) (56,7%, $p < 0,0001$) et particulièrement du côté gauche (vs à droite chez les femmes) **soulignant ainsi le rôle majeur de la photoprotection naturelle par les cheveux et le rôle de l'exposition solaire en voiture** (42).

L'exposition solaire est donc reconnue comme un facteur de risque de mélanome.

La classification de Clark séparant les 4 sous types histologiques : ALM (mélanome acral lentigineux), LMM, NM et SSM (43) a été complétée par les résultats des études épidémiologiques et moléculaires menées sur le mélanome dans les années 2000 . En 2005, Curtin et coll. suggèrent que **l'hétérogénéité des mélanomes peut être expliquée par des altérations génétiques particulières avec une susceptibilité différente aux UV** (44).

Différents types d'anomalies génétiques sont observés selon le degré d'exposition solaire :

- mélanomes sur peau peu insolaée : mutation BRAF fréquente, perte de PTEN ou mutation NRAS isolée,
- mélanomes sur peau insolaée de manière chronique : mutation BRAF peu fréquente, perte de l'expression de CCND1 (11q13), perte du chromosome 17p (p53),
- ALM : amplification de 11q13 (cycline D1)

La classification de Clark est toujours la référence mais les voies de carcinogénèse UV induites sont mieux comprises : les mélanocytes des zones peu photo exposées auraient une susceptibilité accrue aux UV avec forte probabilité de mutation BRAF, alors que les mélanocytes sur zones insolaées chroniques, comme les MD, devraient atteindre une certaine dose cumulative d'UV pour induire un mélanome.

3) Durée d'évolution :

Elle est en moyenne **de 7,2 ans** avant le diagnostic (45). Wayte et coll. ont montré que sur 45 patients présentant un MD, seuls 28 (62%) étaient capables de préciser la date d'apparition de la lésion et que le délai moyen entre apparition de la macule pigmentée et diagnostic était de 18 ans (46).

Ce retard au diagnostic est lié au patient lui-même en raison de certaines spécificités du MD : patients souvent âgés, apparence de non-évolutivité de la lésion, mais aussi aux

médecins qui peuvent le confondre avec un simple lentigo dans un contexte de dommages actiniques sévère rendant l'évaluation clinique difficile.

4) Clinique :

4.1) Aspect classique :

Cliniquement le MD se présente sous la forme d'une macule pigmentée hétérogène et irrégulière sur une peau présentant souvent des dommages actiniques, et siégeant principalement sur la tête et le cou avec une nette prédilection pour les joues. Les autres localisations fréquemment touchées sont : le nez, le front et les tempes (47). Il apparaît le plus souvent de novo sans lentigo sous-jacent. Beaucoup plus rarement, il touche les avant-bras ou le dos des mains, les jambes voire le tronc.

Concernant la taille, peu d'études ont intégré la surface des lésions dans leur analyse clinique.

Lawrence et coll. trouvent un diamètre moyen de **17mm** (2-45mm) (48). Ces données sont proches de celles d'une autre étude américaine parue en 2015 où le diamètre moyen est de **15mm** avec des extrêmes entre 4 et 40mm (49).

4.2) Composante achromique :

Des MD achromiques ont été exceptionnellement décrits avec une quarantaine de cas dans la littérature (50).

Il s'agit soit de formes achromiques d'emblée, soit de récurrences d'un MD classique sur le mode achromique (51).

L'aspect clinique peut être celui d'une lésion hypopigmentée ou d'une macule érythémateuse type Bowen ou carcinome basocellulaire superficiel. Sa particularité est de **développer rapidement une composante invasive.**

5) Difficulté du diagnostic clinique : quels outils pour aider au-delà de la clinique ?

La difficulté du diagnostic clinique est double : d'une **part identifier un MD** et le distinguer d'un lentigo actinique ou d'une KA pigmentée et d'autre **part évaluer les limites tumorales sur une peau remaniée** et en tenant compte d'une éventuelle extension infra-clinique.

5.1) La dermatoscopie :

Stolz et coll. ont défini en 2000 les principaux signes dermoscopiques du MD dans une série de 87 patients en comparant 37 MD et 50 tumeurs pigmentées bénignes (52). En analyse multivariée, **4 images sont significativement associées au MD avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 96%** : les images en grains de poivre ou « slate-gray dots », images en grains gris foncé, les structures annulaires-granulaires et les structures rhomboïdales.

Les images en grains de poivre sont les images les plus précoces de LM ou de LMM et correspondent aux agrégats de mélanine dans les macrophages du derme superficiel. Présents en grande quantité, ces grains de poivre constituent des globules.

Un modèle de progression des images dermoscopiques du MD (**figure 1**) a ainsi été décrit avec 4 étapes aboutissant à son extension dermique perifolliculaire. La première étape est l'apparition d'hyperpigmentation des orifices folliculaires correspondant à l'extension des mélanocytes le long des annexes pilo-sébacées. Secondairement l'accumulation des images en grains de poivre réalise un aspect granulaire-annulaire. Puis des structures rhomboïdales se forment autour de l'hyperpigmentation des orifices folliculaires. Enfin la progression tumorale et l'invasion dermique se traduit par l'oblitération des orifices folliculaires et la densification de l'hyperpigmentation.

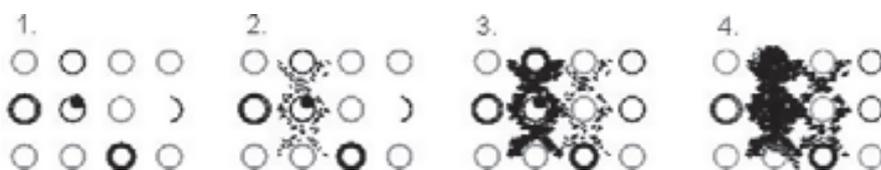


Fig 1. The four stages of the 'progression model for lentigo maligna', adapted from *Atlas de Dermoscopie*:¹⁹ (1) hyperpigmented follicular opening; (2) annular-granular pattern; (3) pigmented rhomboidal structures; and (4) obliterated hair follicles.

Figure 1 : Modèle de progression des images dermoscopiques du mélanome de Dubreuilh selon Stolz et coll.(52).

En 2012, dans une série de 125 patients, Pralong et coll. mettent en évidence 3 nouveaux critères diagnostiques dermoscopiques de MD (53) (**Figure 2**). **Deux critères sont en rapport avec la néovascularisation** : la majoration du réseau vasculaire (58% des cas) dans les formes *in situ* (non significatif) et l'apparition de structures rhomboïdales rouges (40% des cas), plus associée aux formes invasives ($p < 0,001$). **Le 3^{ème} critère est une image de cible**, présente dans 41% des MD et dont la corrélation physiopathologique est mal définie.

D'autres images spécifiques des formes invasives de MD ont été décrites :

- présence de 5 couleurs différentes ou plus,
- structures pigmentées rhomboïdales,
- oblitération des orifices pilaires,
- structures rhomboïdales rouges.

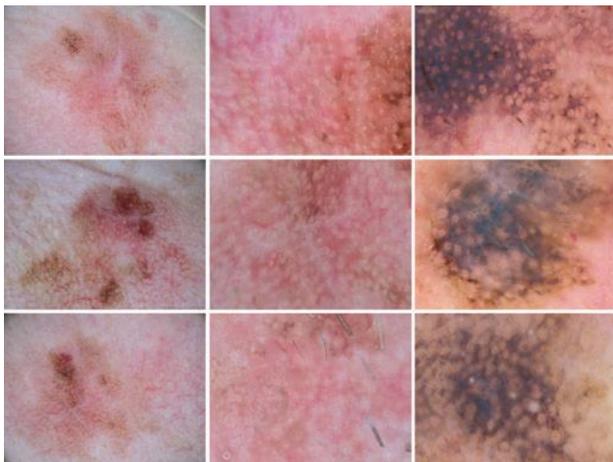


Fig 6. Original new features: increase of vascular density in lesion (left), red rhomboidal structures (middle) and target-like pattern (right).

Figure 2. Critères dermoscopiques (Pralong et coll.(53))

Cependant, des études ont montré la présence de ces signes dans des lésions bénignes du visage, remettant en question leur spécificité.

Akay et coll. ont étudié de façon comparative les signes dermoscopiques observés dans les MD, kératoses actiniques pigmentées (KAP) et kératose lichénoïde du visage (54).

Ils montrent que les images en grains de poivre peuvent être vues aussi bien dans des lésions bénignes telles que les kératoses lichénoïdes solitaires (60%), ou les KAP (70%). D'autres

signes tels que le pattern granulaire/annulaire, les structures rhomboïdales, l'hyperpigmentation des orifices folliculaires sont retrouvés également dans 39%, 36% et 21% des KAP.

Un certain nombre de situations reste donc d'interprétation délicate en dermoscopie dont l'utilisation peut aider à la délimitation des marges cliniques ou à l'élimination d'autres diagnostics mais ne doit pas remplacer la biopsie pour le diagnostic définitif.

C'est sous doute la combinaison de ces critères qui doit pouvoir aider au diagnostic et un score resterait à établir.

5.2) Lumière de Wood :

L'examen sous une lumière ultraviolette en chambre noire, dite lumière de Wood, peut aider à l'appréciation **de l'étendue de la pigmentation épidermique**. Les lésions pigmentées absorbent les radiations UV émises par la lampe (365nm) et apparaissent plus foncées (55). Ainsi des biopsies guidées en lumière de Wood peuvent être réalisées afin de déterminer les marges cliniques de la lésion (56).

En 2004, Robinson et coll. ont comparé 4 méthodes de détermination des limites de 26 MD: clinique, en dermoscopie, en lumière de Wood et sur plusieurs biopsies réalisées à 2mm des marges déterminées par la dermoscopie (57) . Les limites étaient dessinées sur des feuilles transparentes selon ces 4 méthodes puis les feuilles étaient superposées pour être comparées. Les marges déterminées cliniquement étaient significativement moins importantes que celles déterminées à l'aide du dermoscope ou de la lampe de Wood. La dermoscopie était significativement plus performante que la lumière de Wood dans l'évaluation des marges tumorales.

La profondeur du pigment mélanique peut être évaluée en lumière de Wood : accentuation au niveau épidermique mais non au niveau dermique. **Cet outil reste peu utilisé en pratique dans l'évaluation des marges de MD.**

5.3) La microscopie confocale in vivo (MCIV) :

Cette technique d'imagerie cutanée non invasive permet une visualisation de l'épiderme et du derme superficiel avec une résolution cellulaire. Elle est basée sur l'analyse informatisée de la réflexion d'un balayage de la surface cutanée par une lumière monochromatique monophase émettant près de l'infrarouge.

Les critères en MCIV en faveur du diagnostic de MD : la perte de l'architecture normale dite en « nid d'abeilles » et la présence de cellules pagétoïdes rondes dans l'épiderme. A la jonction dermo-épidermique, la présence de papilles non marginées est évocatrice de MD. **Au niveau dermique, la détermination du caractère micro-invasif du lentigo malin n'est pas encore fiable en raison de la distorsion de la jonction par les cellules atypiques** (58)(59).

Guitera et coll. après analyse de plus de 300 lésions comprenant des MD et des lésions pigmentées bénignes ont proposé un algorithme diagnostique de MD (60) (**Figure 3**). L'obtention d'un score ≥ 2 a une sensibilité de 93 % et une spécificité de 82 % pour le diagnostic de MD :

2 critères majeurs (chacun valant 2 points)

Papilles non bordées

Cellules pagétoïdes rondes et $> 20 \mu\text{m}$

3 critères mineurs (chacun valant 1 point)

Plus de 3 cellules atypiques à la jonction dans 5 images

Localisation folliculaire de cellules pagétoïdes et/ou de cellules atypiques jonctionnelles

Cellules nucléées dans les papilles dermiques

1 critère négatif (-1)

Réseau en nid d'abeille élargi

La MCIV peut également être un outil dans l'évaluation in vivo de l'extension réelle en surface, et donc des marges tumorales d'un MD (61) et dans l'évaluation des tumeurs achromiques (62).

6) Difficulté du diagnostic histologique :

6.1) Aspect histologique et phases de croissance :

Les critères diagnostiques de MD ne sont pas appliqués uniformément par les anatomopathologistes (9).

A un stade précoce le LM correspond à la prolifération lentigineuse de quelques mélanocytes atypiques le long de la jonction dermo-épidermique associée à des signes de dommages actiniques : élastose dermique (dégénérescence basophile du collagène), atrophie épidermique et pilosébacée avec basale rectiligne et parfois dysplasie épidermique en foyers (14) .

L'évolution est marquée tout d'abord par une extension horizontale :

- ***in situ* Radial Growth Phase ou RGP** : avec apparition de thèques de mélanocytes atypiques sur les flancs des infundibulums pilaires et invasion pagétoïde (ascension de mélanocytes dans l'épiderme comme dans un mélanome à extension superficielle), la densité mélanocytaire s'intensifie ainsi que le degré d'atypie cellulaire.

- **invasive RGP** : il s'agit du stade microinvasif, décrit pour la première fois par Wallace H. Clark (63).

Il est défini comme la présence de quelques cellules tumorales dans le derme papillaire (niveau II) isolées ou en groupe de 5 à 10 maximum et dont la taille est inférieure ou égale aux thèques de la composante intra-épidermique, sans mitose, et d'épaisseur tumorale < 1mm. Guerry et coll. ont suggéré que cette phase était biologiquement indolente et n'avait pas de potentiel métastatique (64). D'autres auteurs ont montré une excellente survie globale approchant les 100% pour ces mélanomes < 1mm (63). **Cependant le risque métastatique n'est pas complètement nul. Une équipe australienne a montré un taux de métastases de 3,9 % sur une série de 1716 MD au stade de RGP invasif (65).**

L'évolution tumorale peut ensuite s'accompagner d'une composante invasive avec une phase d'extension verticale :

- **Vertical Growth Phase ou VGP** : stade invasif précoce décrit par Wallace H. Clark caractérisé par la présence d'amas de cellules tumorales de niveau III, IV ou V dont les agrégats cellulaires dermiques superficiels sont plus volumineux que les plus grosses thèques

intra-épidermiques, présence de mitoses et une épaisseur tumorale entre 1mm et 2mm. Il peut s'accompagner d'une réponse inflammatoire avec un infiltrat lymphocytaire péri tumoral (Tumor-Infiltrating Lymphocytes ou TILs).

- **phase invasive avancée**: >2mm, souvent composée de cellules fusiformes, en un nodule envahissant le derme plus ou moins profondément avec une extension majeure le long des annexes pilo-sébacées.

6.2) Discordance entre résultats de la biopsie et de la pièce d'exérèse :

Il est admis que la plupart des formes invasives des MD ne sont pas détectées cliniquement (66) et qu'il est important de réaliser une cartographie biopsique des MD étendus comportant des zones hétérogènes.

Une équipe française s'est intéressée à la fréquence de l'invasion dermique révélée sur l'exérèse complète alors que la biopsie initiale concluait à un MD *in situ* : **la biopsie méconnaît le caractère invasif du MD dans plus de 50 % des cas et aucun critère clinique prédictif d'invasion n'était mis en évidence** (67).

Iorizzo et coll. ont étudié cette discordance des résultats histologiques biopsie (exérèse)/*Debulking* dans une série de 173 MD opérés en CM (chirurgie micrographique). Dans 14 cas, le MD avait une composante invasive sur le *Debulking* et non diagnostiquée sur la biopsie initiale. Ceci suggère l'importance d'envoyer la pièce de *Debulking* en anatomopathologie pour analyse en coupes verticales afin de ne pas sous-estimer une éventuelle composante invasive (68).

6.3) Evaluation des marges histologiques

Dans la pratique courante, il est difficile d'affirmer si les marges d'exérèse d'un MD sont franchement positives ou négatives. Cette difficulté est retranscrite sur le compte rendu histologique, d'interprétation difficile pour les cliniciens dans leur décision de reprendre ou pas une marge chirurgicale.

L'enjeu est donc l'évaluation des marges histologiques en repérant la limite entre prolifération mélanocytaire maligne une hyperplasie mélanocytaire bénigne sur des lésions actiniques.

6.3.1) Discordance inter-pathologistes

Des auteurs ont déjà montré une discordance inter opérateurs concernant le diagnostic de lésions mélanocytaires (69)(70).

L'étude la plus importante met en évidence un **taux de concordance inter observateurs de 0,4 et intra observateurs de 0,6** (71).

6.3.2) Distinction entre mélanome de Dubreuilh et hyperplasie mélanocytaire bénigne :

Sur une peau exposée chroniquement au soleil, le nombre de mélanocytes peut augmenter au niveau de la jonction dermo-épidermique, et certains peuvent apparaître comme étant cytologiquement atypiques.

En réalité, cette apparente atypie mélanocytaire est due à la **photoactivation des mélanocytes** qui déposent la mélanine aux kératinocytes adjacents par leurs dendrites (5).

Plusieurs auteurs ont essayé de trouver des facteurs discriminatifs entre MD et HPM en comparant des biopsies de peau saine insolaée aux biopsies de MD.

Weyers et coll. ont mis en évidence **certains critères discriminatifs** dans 50 LM comparés à 50 carcinomes basocellulaires (CBC) (9).

Les signes les plus fréquents en faveur d'un MD étaient : **la présence de thèques** (94% des MD vs 4% CBC), **la distribution irrégulière des mélanocytes le long de la JDE** (100% vs 14%), **l'atteinte profonde péri-annexielle** (96% vs 12%), **une distribution irrégulière du pigment** (88% vs 4%), **la présence de mélanocytes au-dessus de la JDE** (96% vs 12%) et **un nombre élevé de mélanocytes >15/0,5mm** (98% vs 14%).

En revanche, en 2011, Bowen et coll. à partir de l'analyse de 75 biopsies réalisées en peau chroniquement insolaée de manière chronique ont mis en évidence que **certaines caractéristiques histologiques de peau « saine » insolaée sont communes avec le MD** : regroupement pagétoïde des mélanocytes dans l'épiderme (33%), formation de thèques (13%), prolifération mélanocytaire atypique le long de la membrane basale (39%).

Une biopsie supplémentaire en peau saine est une technique difficilement généralisable dans le diagnostic de MD et globalement de peu d'utilité pour le diagnostic des marges. **Actuellement seule l'hyperplasie mélanocytaire lentigineuse s'étendant à une annexe permet d'affirmer le caractère incomplet de l'exérèse.**

6.3.3) Apport de l'immunohistochimie

Les 4 principaux marqueurs de différenciation mélanocytaire sont **la protéine S100, l'HMB45, le MITF et l'A103 (Melan A)**. Tous n'ont pas la même utilité dans l'aide au diagnostic d'un MD (72).

	A103 (Melan A)	HMB45	Protéine S100	MITF (Microphthalmia Transcription Factor)
Utilisation en routine pour le diagnostic de MD	Fréquente	Peu fréquente	Peu fréquente	Rare
Classe	Anticorps (Ac) dirigé contre l'antigène (Ag) Melan A (produit du gène MART-1, un marqueur de différenciation des mélanocytes)	Ac monoclonal dirigé contre l'Ag HMB45 exprimé dans des formations mélanosomiques actives	Ac polyclonal anti protéine S100 (protéine fixatrice de calcium)	Facteur de transcription MITF exprimé précocement dans les lignées mélanocytaires
Sensibilité	85%-97%	70%-90%	93%-100%	80%-100%
Points forts	Efficacité dans la distinction entre KA pigmentée et MD (73)		Diagnostic de composante desmoplastique	
Pattern	Marquage cytoplasmique diffus	Marquage cytoplasmique finement granuleux diffus	Marquage nucléaire et cytoplasmique diffus	Marquage nucléaire
Limites	* types desmoplastiques souvent négatifs Faux positifs kératinocytaires	Manque de sensibilité (74)	Peu spécifique : marquage cellules lignée neuroectodermique	Peu spécifique : marquage macrophages, lymphocytes, mastocytes, histiocytes, fibroblastes, cellules dendritiques folliculaires, cellules de Schwann, muscle lisse

Tableau 3 : Différents anticorps utilisés en immunohistochimie pour le diagnostic de tumeur mélanocytaire.

* L'A103 présente plusieurs limites dans l'interprétation des lésions de MD. D'une part, sa **forte sensibilité aux mélanocytes photoactivés** peut induire un marquage intense sur des marges négatives et d'autre part il n'existe **pas de pattern de marquage spécifique de MD** mais seulement l'association de signes évoquant le diagnostic.

Ainsi le marquage intense de l'ascension pagetoïde des mélanocytes dans l'épiderme et la présence de thèques à la JDE, étaient considérés comme des arguments en faveur de lésions de MD. Mais ceci a été réfuté par Bowen et coll. qui ont démontré que ces signes étaient aussi présents dans des lésions d'héliodermie (75).

Dans cette même étude, les auteurs suggèrent **qu'une forte densité mélanocytaire épidermique serait le meilleur signe de lésion de MD** (82,7% pour le MD vs 25,6% dans le bras contrôle ; grossissement 400 ; $p < 0,001$). Les données de la littérature restent donc floues concernant l'interprétation de l'A103 et il n'existe à ce jour **aucun algorithme aidant à l'interprétation de l'A103 dans le MD**.

Récemment, une équipe américaine a étudié un nouveau marqueur : le R21, anticorps anti adénylyl cyclase soluble (enzyme participant à la formation d'AMPc qui intervient dans le signal intracellulaire de la tumorigenèse) (76). L'adénylyl cyclase est présente dans le noyau, le cytoplasme et l'appareil de Golgi des cellules.

Dans leur série de 31 MD, un **marquage mélanocytaire pan-nucléaire du R21 était spécifique de lésion tumorale** alors qu'un marquage péri-nucléaire était plus en faveur d'une photoactivation des mélanocytes (77). D'après ces résultats cet anticorps semblait prometteur mais n'a pas fait l'objet d'autres publications depuis.

6.4) Composante desmoplastique

Le mélanome desmoplastique est une forme rare de mélanome associé à une composante épidermique de MD (78). Le diagnostic clinique est difficile avec un aspect de plaque ou de nodule non pigmenté. Il s'agit de mélanocytes tumoraux fusiformes associés une fibrose extensive et des images de neurotropisme. Il présente un fort potentiel de récurrence locale. Ainsi une équipe française a montré un taux de récurrence de 56,5% dans une série de 23 cas avec un délai moyen de 21 mois. **17,4% des cas étaient des MD** lors de l'exérèse initiale (79).

7) Evaluation du risque invasif secondaire :

7.1) Epidémiologie :

En 1967, Davis et coll. faisaient l'hypothèse que **tout patient qui présentait un MD développerait dans tous les cas une composante invasive s'il pouvait vivre assez longtemps** (80).

Le risque d'évolution vers une forme invasive d'un MD est estimé entre 5% (8) et 50% (38) avec un temps de transformation variant entre quelques mois et 30 ans. Seule étude de Weinstock et Sober en 1987 a évalué de façon précise le risque annuel et le risque à vie de développer une composante invasive. Les auteurs estiment qu'un patient âgé de 45 ans a 3,3% de risque de développer une composante invasive à l'âge de 75 ans avec un risque global de 4,7%. En revanche, un diagnostic de MD à 65 ans s'accompagne d'un risque d'invasion secondaire de 1,2% à 75 ans et d'un risque global de 2,2% (8). Des évolutions rapides ont même été décrites avec des délais de 2 et 4 ans avant l'apparition d'une composante invasive (81). Il n'existe pas d'études longitudinales ayant permis d'évaluer les facteurs de risque d'invasion secondaire et les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus (8).

7.2) Critères évolutifs cliniques d'invasion

Les critères cliniques les plus spécifiques sont l'apparition d'une pigmentation noirâtre au sein de la tache polychrome, voire d'une induration, d'un nodule et plus tardivement d'une ulcération.

Le caractère infiltré ou non d'un MD n'est pas un critère fiable pour évoquer ou éliminer une invasion dermique. D'après O'Donnell et coll. , sur 42 MD *in situ*, 18 (42,8%) étaient infiltrés cliniquement alors que sur 123 MD invasifs, 16 (13%) étaient non infiltrés (82). Wayte et coll. ont décrit une série de 85 MD étiquetés *in situ* cliniquement et qui se sont révélés être invasifs sur le pièce d'exérèse dans 50% des cas (46).

Wayte et coll. ont étudié le changement de couleur et de taille des lésions et n'ont pas trouvé d'association significative. **En revanche la surface du MD semble jouer un rôle important.** Ils montrent que 50% des lésions > 1cm ont une composante invasive versus 75% pour les lésions de plus de 5cm (46).

L'examen clinique est donc insuffisant pour le diagnostic de MD invasif.

7.3) Critères histologiques prédictifs d'une invasion

L'équipe française de Saiag et coll. avait déjà montré que la biopsie d'un MD méconnaissait son caractère invasif dans 50% des cas. Dans une étude comparant 18 biopsies initiales en faveur d'un MD *in situ* alors que l'exérèse révélait un MD invasif (cas) à celles de MD *in situ* (témoins), **2 critères anatomopathologiques étaient prédictifs d'invasion du MD sur la biopsie: la confluence des thèques (p = 0,00001) et une inflammation modérée à forte (p = 0,00001)** (83).

8) Evaluation du risque de récurrence :

8.1) Un taux de récurrence très variable

Le LM présente **un des plus forts taux de récurrence locale en comparaison aux autres types de mélanome variant entre 3% (14) et 50% (84)** dans la littérature. **Ce fort taux de récurrence est principalement expliqué par la multifocalité du MD** (82). La récurrence se fait généralement sur un mode *in situ*, plus rarement sur un mode invasif avec des lésions qui évoluent beaucoup plus rapidement et qui sont associées à un pronostic plus péjoratif avec un risque significatif de métastases (85).

En 2001 Wildemore et coll. ont analysé le taux de récurrence locale de 1996 HNM de façon rétrospective entre 1990 et 1997. Le taux de récurrence globale tous sous types confondus était de 2,2%. 37% de ces récurrences concernaient des LMM (dont 20% étaient des récurrences tardives à plus de 5 ans) (86). Globalement les taux de récurrence les plus bas sont trouvés après prise en charge par chirurgie de Mohs (14).

8.2) Facteurs pronostiques histologiques de la récurrence

Gorman et coll. ont étudié le nombre de mélanocytes atypiques sur les marges d'exérèse comme facteur prédictif de récurrence. Ils ont défini 3 groupes selon le nombre de mélanocytes : faible (0-20), intermédiaire (21-30) et fort (>31) chacun associé à un pourcentage significatif de risque de récurrence : respectivement 1,4%, 45,8% et 99,1%.

Aucun autre critère histologique prédictif de récurrence n'a été étudié dans la littérature.

8.3) Positivité des marges et risque d'invasion secondaire :

Cette problématique n'a été étudiée que par une seule équipe. DeBloom et coll. dans une série de 108 mélanomes récidivants après exérèse chirurgicale (86MD, 22SMM) ont montré que 22,6% des 84 MIS initiaux avaient récidivé sur un mode invasif (indice de Breslow moyen de 0,94mm). De même 33,3% des 24 lésions invasives initiales avaient récidivé avec un Breslow plus important (en moyenne de 1.53 à 2.83 mm). Le statut des marges (saines ou non saines) après exérèse initiale manqué dans cette étude (87).

Le risque de récurrence sous une forme invasive en cas de marges initiales non saines reste donc à étudier.

10) Profil moléculaire :

Les analyses moléculaires semblent confirmer la spécificité de la carcinogenèse du MD avec une **prédominance des mutations KIT (environ 30% des cas)** par rapport à la mutation BRAF. De plus il existe une diminution de l'expression de p53(88).

En 2013, Stadelmeyer et coll.(89) ont comparé la fréquence des mutations V600E et V600K dans le MD. 61 patients dont 59LM et 2LMM ont été inclus. 21% des MD étaient mutés BRAF avec une prédominance de la mutation V600K (16% cas) vs V600E (5% cas). La mutation V600K n'a pas été retrouvée en peau péri-tumorale. D'après Menzies et coll. (90) , il semble exister une corrélation entre la progression lente du MD sur une peau actinique et la fréquence de la mutation V600K.

Mélanome de Dubreuilh : un défi thérapeutique

Le problème de la prise en charge thérapeutique des MD, tient à leur grande taille, leur localisation (visage et en particulier régions péri-orificielles : paupières inférieures, oreille, nez), leur tendance à la récurrence, et l'âge généralement avancé des patients.

1) Recommandations :

De nombreuses recommandations concernant la prise en charge du MD ont été proposées aux Etats-Unis (National Comprehensive Cancer Network), au Canada (Cancer Care Ontario and Canadian Medical Association), en Europe (European Society for Medical Oncology), en Australie et en Nouvelle Zélande (Australian Cancer Network). L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix du MD car elle seule permet l'examen histologique de la totalité de la lésion. **D'après les recommandations françaises de 2005 (Standards, Options et Recommandations : SOR), une marge clinique de 1cm est proposée et réduite de 5 mm en chirurgie micrographique de Mohs (91).**

2) Chirurgie classique :

Pour les lésions strictement *in situ* plusieurs équipes dont celle Agarwal-Antal et coll. ont montré qu'une marge d'exérèse carcinologique de 5mm était souvent insuffisante du fait de l'extension infraclinique du MD avec un taux d'exérèse complète d'emblée de seulement 42% dans une série de 69 LM (47). **Les SOR 2005 recommandant donc une marge de 1 cm en chirurgie classique.**

Pour une lésion de taille modérée et selon la localisation, une exérèse fusiforme est possible, suivant les lignes de tension de la face (lignes de Langer) mais il est généralement préférable de pratiquer l'exérèse de la lésion avec la marge de sécurité et de secondairement corriger les excédents tissulaires de la suture directe.

Pour les lésions de plus grande taille (supracentimétrique), il est classiquement demandé d'opter pour une technique de reconstruction qui ne modifie pas les repères anatomiques afin de faciliter la surveillance clinique ultérieure (greffe de peau totale, lambeaux d'avancements).

Les limites d'exérèse en profondeur posent moins de problèmes, l'accord étant fait sur la nécessité **d'enlever l'hypoderme et l'ensemble des annexes si possible jusqu'au plan musculaire en conservant le fascia profond**. Dans le cas particulier de région ne comportant pas de zone dermique, comme par exemple l'oreille, il faut aller jusqu'au périchondre ou, pour le cuir chevelu, jusqu'à la galéa.

En 2003, Zalaudek et coll. ont montré sur une série de 1351 MIS, opérés avec une marge de 1cm, que le taux de récurrence local à 5 ans **était de 6.8** +/- 1.3% (92). Mais dans cette étude la proportion de MD *in situ* vs SMM *in situ* n'était pas connue.

3) Chirurgie micrographique :

Elle a pour objectif d'assurer l'exérèse complète du MD en sacrifiant un minimum de tissu sain.

Cette technique permet **l'examen exhaustif des marges latérales avec une vision continue de toute la périphérie de l'exérèse tumorale**.

Elle s'effectue classiquement sur tissu congelé mais dans le cas particulier des MD, il est recommandé de pratiquer une technique de « slow-Mohs » avec **inclusion en paraffine**, l'analyse histologique sur coupes congelées est en effet moins performante pour repérer les mélanocytes atypiques. Des immunomarquages peuvent par ailleurs améliorer la sensibilité de la technique (91).

3.1) Procédure du slow-Mohs :

Cette procédure implique une **collaboration étroite avec le laboratoire d'histopathologie**.

Cette chirurgie se fait sous anesthésie locale, en plusieurs étapes, espacées du temps nécessaire pour obtenir les coupes histologiques.

La partie visible de la tumeur est enlevée avec 2mm de marges (*debulking*). Puis la partie la plus superficielle de la perte de substance résultante du *debulking* est prélevée avec une épaisseur de 2 à 3mm.

Le technicien qui réceptionne la pièce d'exérèse doit disposer **d'un schéma avec un repère topographique**. La pièce est sectionnée de façon tangentielle puis est fixée et mise **en paraffine**.

Des coupes sont prélevées tous les 300 à 500 microns afin d'avoir une vision complète de la lésion. En attendant les résultats (au minimum 24h) la perte de substance peut être mise en cicatrisation dirigée ou refermée par suture directe. La réalisation d'un schéma au préalable et l'encrage des berges et de la base permettront une éventuelle reprise ciblée.

Si l'exérèse est incomplète, une **reprise orientée par les résultats histopathologiques** sera faite. La nouvelle pièce d'exérèse sera traitée de la même manière que la première. Si la première exérèse est en tissu sain la reconstruction est effectuée. La perte de substance est ensuite réparée par un des procédés classiques de réparation : suture, plastie, greffe ou cicatrisation dirigée.

3.2) Techniques de chirurgie micrographique alternatives :

- Technique du gâteau dite de Tubingen, décrite par Moehrle et coll. : le prélèvement des berges est fait directement sur la pièce opératoire après exérèse avec marge carcinologique. Les berges latérales et la base sont orientées dans des cassettes (Figure 4). L'équipe de Breuninger utilise cette méthode pour la prise en charge **des MD invasifs** (93) (94).

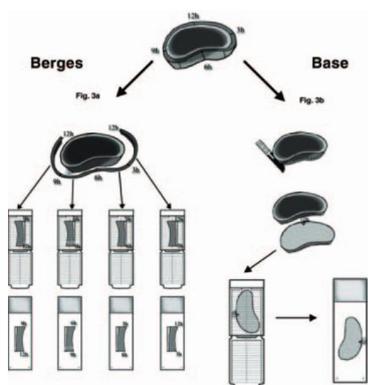


Figure 4 Technique du gâteau dite de Tubingen (90).

- Chirurgie micrographique en collerette :

L'exérèse de la tumeur est **monobloc** avec une marge périphérique d'environ 2mm pour un MD. Une analyse histologique classique est réalisée sur des coupes sériées afin de ne pas méconnaître une composante invasive passée inaperçue sur la biopsie initiale.

- Chirurgie micrographique en spaghetti :

Certains auteurs préconisent de ne pas exciser la zone centrale de la tumeur et de commencer par la seule collerette (95). L'équipe de Grob a proposé la variante « spaghetti » ou **l'exérèse de la tumeur n'est pratiquée qu'après avoir obtenu des collerettes sans tumeur résiduelle.**

En cas de lésion strictement *in situ* : une marge totale de 5mm puis une collerette d'environ 2mm sont prélevées autour de la lésion (**Figure 5a**). La collerette est orientée en plusieurs quadrants horaires et analysée en coupes horizontales (**Figure 5b,c,d**).

Plusieurs étapes de spaghetti peuvent être nécessaires avant d'obtenir des marges saines et de pouvoir pratiquer l'exérèse de la tumeur centrale (**Figure 5 f.**) puis la reconstruction (**Figure 5g**). Cependant cette technique est critiquée par certains auteurs car **elle ne permet pas de mettre en évidence d'emblée un MD avec une composante invasive** (96). Dans ce cas, une intervention supplémentaire est nécessaire pour obtenir des marges carcinologiques de 1cm.

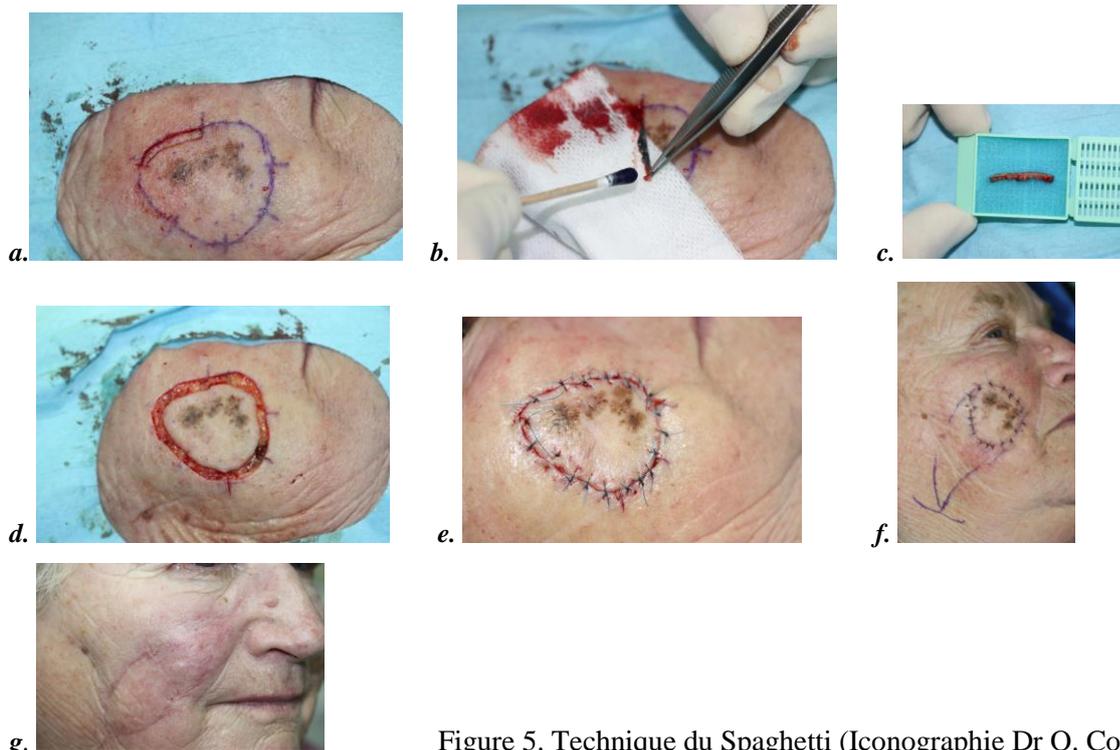


Figure 5. Technique du Spaghetti (Iconographie Dr O. Cogrel)

- **La « square procedure »** est la version anglo-saxonne de la technique du spaghetti dans laquelle la collerette est prélevée avec des lignes droites et des angles (square) (97). D'après les auteurs, l'évaluation histologique des marges serait plus fiable qu'avec une collerette circulaire (Figure 6) (98).

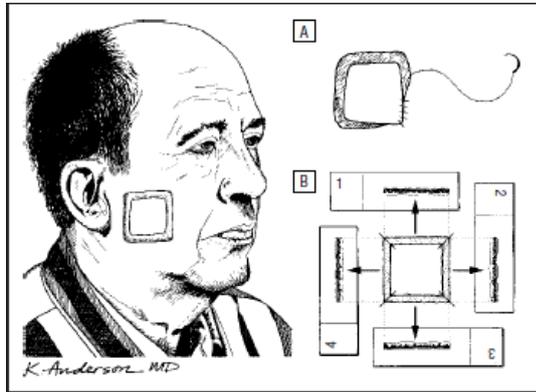


Figure 4. The purpose of the initial stage(s) is to define the lesion perimeter. The peripheral wound is sutured (A). Tissue is processed to examine 100% of the peripheral margins (B). After the peripheral margins are clear, the central island(s) is excised and the wound is reconstructed.

Figure 6. Square procedure (94).

Ces techniques sont particulièrement adaptées dans le MD *in situ* puisque seules les marges épidermiques peuvent être envahies. **L'absence d'invasion dermique est cependant vérifiée sur la pièce de debulking.**

3.3) Efficacité :

La chirurgie de Mohs a montré d'excellents résultats en termes de radicalité carcinologique. Elle est **associée au plus bas taux de récurrence : entre 0,5 et 5%** (99). De nombreuses études ont comparé son efficacité versus la chirurgie standard. L'équipe de Breuninger obtient **moins de récurrence** (2,9% vs 17,9%) et des **marges d'exérèse 2 fois inférieures** en opérant les MD invasifs en CM avec histologie 3D après inclusion en paraffine plutôt qu'en histologie standard dans une série de 292 patients (93). Concernant la survie spécifique, aucun décès n'est rapporté dans le groupe histo3D vs 10,3% dans le groupe chirurgie conventionnelle. Newman et coll. ont seulement 5 récurrences après exérèse en Mohs sur une cohorte de 460 MD avec un recul moyen de 38,4 mois.

Récemment Hou et coll. ont comparé rétrospectivement ces 2 techniques sur 423 LM et ont montré un taux de récurrence après CM est 1,9% vs 5,9% après chirurgie classique (100).

4) Radiothérapie :

Dans les années 1990, Panizzon (101) fut le premier à rapporter une très bonne efficacité de la radiothérapie dans le traitement du MD avec un taux de 100% de rémission sans récurrence chez 104 patients avec un suivi moyen de 7,4 ans sur les lésions strictement *in situ*.

4.1) Différents types de rayonnement :

- « Grenz rays therapy » ou « soft X-rays » : rayons X très superficiels (**10-20 kV**).
- La radiothérapie de contact ou radiothérapie superficielle: technique d'irradiation en photons de faible voltage (énergie maximale de **50-60 kV**).

4.2) Diamètre du champ d'irradiation :

En 2012, Fogarty et coll.(102) ont effectué une méta-analyse sur 537 patients traités par radiothérapie en première ligne pour un MD entre 1941 et 2009 avec une moyenne de suivi de 3 ans.

Dans cette méta-analyse, 2 équipes (103)(104) ont voulu déterminer la surface exacte du champ d'irradiation nécessaire pour avoir le moins de récurrence locale. Avec une marge comprise entre 10 et 20mm, 5 patients sur 123 ont présenté une récurrence en périphérie du champ d'irradiation soit un taux de 4%.

Fogarty et coll. recommandent donc de prendre une marge au moins centimétrique péri lésionnelle pour définir le volume du champ d'irradiation.

4.3) Quels sont les paramètres utilisés ?

La radiothérapie est fractionnée pour jouer sur la différence de capacité de réparation entre tissu sain et tissu tumoral.

Les paramètres du traitement doivent prendre en compte **la dose totale, le fractionnement, l'étalement, une marge de sécurité centimétrique et d'un niveau de dose suffisamment important en profondeur** pour prévenir les récurrences à partir des follicules pilo-sébacés.

- En « Grenz rays therapy » : différents paramètres selon les études.

- 120 Gy (20keV) en 12 fractions de 10 Gy, 3 fois par semaine pendant 4 semaines, **50% dose à 1 mm de profondeur** (104).
 - 140 Gy (10KeV) en 6 fractions de 20 Gy 2 fois par semaine pendant 3 semaines en augmentant de 10 Gy les 2 dernières fractions (pour des lésions <0,6mm), **50% dose à 5mm de profondeur** (105).
 - 150 Gy (10KeV) en 6 fractions de 20 Gy 2 fois par semaine pendant 3 semaines en augmentant de 10 Gy les 3 dernières fractions (des lésions > 0,6mm)(105).
- **Radiothérapie superficielle:** les doses utilisées diffèrent selon les études allant de 20 Gy en une fraction, 35 Gy en 5 fractions de 5 Gy en une semaine (103)(106), à 44 Gy en 11 fractions de 4 Gy en 2 semaines (107).

4.4) Efficacité en traitement adjuvant :

Dans la méta-analyse de Read et coll. (454 cas), **le taux de récurrence moyen était de 11,5 %** avec un suivi moyen de 20 mois (108) (**Figure 7**). En Grenz rays therapy, le taux était plus bas (10,8%) qu'en radiothérapie superficielle (13,4%).

Les doses associées à un contrôle à long terme de la **maladie sont 35 Gy en 5 fractions sur une semaine** en radiothérapie superficielle (103) **et 140 Gy (10KeV) en 6 fractions** de 20 Gy 2 fois par semaine en Grenz ray therapy (104).

Kopf et coll. rapportent 25% de récurrences dans le champs d'irradiation (3 patients) avec des paramètres qui couvraient seulement 50% de dose à 1 mm de profondeur (109). Les auteurs recommandent donc **qu'une épaisseur de 5mm au moins soit couverte** (102).

L'évolution vers une composante invasive a été rapportée : de 1,4% (soit 5 patients sur 349). Parmi ces 5 patients, 3 étaient traités par radiothérapie superficielle (109) et 2 par rayons X superficiels (106).

4.5) Tolérance du traitement :

Les effets secondaires précoces sont rares. Dans la série de Hedblad 2% des patients ont présenté des **lésions ulcérées** dans le champs d'irradiation 1 à 2 semaines après le début du traitement avec cicatrisation complète en 2 à 4 semaines (Grenz rays therapy) (105).

Les effets cutanés secondaires tardifs incluent une **hypopigmentation** (15% des cas), une **atrophie cutanée** et des **télangiectasies** (105). Une **hyperpigmentation** peut se voir dans 20% des cas, résolutive 6 mois en moyenne après la fin des rayons (102). Il peut être difficile cliniquement de faire la distinction entre pigmentation post inflammatoire et lésion résiduelle de MD. L'examen au dermatoscope peut aider au diagnostic. **Une surveillance rapprochée est conseillée, avec biopsie au moindre doute.**

Table 1 Studies using radiotherapy for the treatment of lentigo maligna (LM)

Study	Type	Sample size	Recurrence rate (%)	Complete response rate (%)	Follow-up duration (months)	Determination of clearance
Zalaudek <i>et al.</i> 2003 ¹²	Retrospective	15	13.2	Incomplete	60 (mean)	Clinical and histopathological
Tsang <i>et al.</i> 1994 ¹³	Retrospective	36	11	89	72 (mean)	Clinical and histopathological
Farshad <i>et al.</i> 2002 ¹¹	Retrospective	96	5	Incomplete	96 (mean)	Clinical and histopathological
Dancuart <i>et al.</i> 1980 ¹⁴	Retrospective	8	12.5	87.5	40 (mean)	Clinical
Hedblad <i>et al.</i> 2012 ¹⁵	Retrospective	188	14	88	1–60 (range)	Clinical
Harwood 1982 ¹⁶	Retrospective	17	6	94	1–84 (range)	Clinical
Schmid-Wendtner <i>et al.</i> 2000 ¹⁰	Retrospective	42	0	100	23 (mean)	Clinical
Kopf <i>et al.</i> 1976 ¹⁷	Retrospective	16	31.3	Incomplete	40.75 (mean)	Clinical
Lee <i>et al.</i> 2011 ¹⁸	Retrospective	31	29	87.1	46.3 (median)	Clinical
Christie <i>et al.</i> 1996 ¹⁹	Retrospective	5	0	80	20 (mean)	Clinical
Total	N/A	454	11.5	N/A	N/A	N/A

$I^2 = 72.7\%$, $P < 0.001$, Q test statistic = 33.0, df = 9.

Figure 7. Radiothérapie dans le traitement de MD (Read et coll.)(105)

5) imiquimod

L'imiquimod est une imidazo-quinoline, ayant une action immunostimulante, induisant la synthèse et la libération de cytokines (TNF-alpha, IL12, INF-gamma).

L'essentiel de la littérature à ce sujet est composé de cas isolés et de petites séries ouvertes (110).

Beaucoup d'auteurs font référence à ce traitement comme une alternative pour la prise en charge des LM, **pourtant les protocoles d'utilisation ne sont pas standardisés.**

Concernant la durée du traitement, elle varie de 2 à 20 semaines d'application pour une moyenne de 12 semaines. De même, le rythme des applications d'imiquimod varie d'une application hebdomadaire à une application quotidienne, 1 ou 2 fois par jour, avec ou sans occlusif.

L'apparition d'une inflammation locale est souvent le critère d'arrêt du traitement.

L'utilisation de l'imiquimod 5% doit être réalisée en tenant compte de 2 critères : **une profondeur de pénétration d'au moins 3mm** pour cibler l'extension périannexielle ainsi que d'éventuels foyers microinvasifs et l'application sur **une marge péritumorale d'au moins 1cm** pour cibler une extension tumorale infraclinique.

L'efficacité de l'imiquimod dans le traitement du MD a été rapportée initialement par Ahmed et Berth-Jones en 2000 (111). Rajpar et Marsden ont effectué en 2006 une revue de la littérature regroupant 11 cas isolés et quatre études ouvertes, soit un total de 67 patients traités par imiquimod. Ils concluent à une **efficacité thérapeutique dans 88 % des cas**. Cependant, il s'agissait de cas isolés ou d'études non contrôlées, le nombre de patients était faible, la période de suivi était courte (110). Dans la série de Buettiker et coll. (34 patients), le taux de régression après traitement par imiquimod était de 95% après 7 semaines d'application en moyenne et contrôle histologique de l'efficacité dans seulement 6 cas. Une revue récente de la littérature indique **un taux de récurrence moyen de 24,5%** (10 études, suivi : 2-49 mois).

Il n'y a pas de consensus concernant l'évaluation de l'efficacité du traitement. Certains auteurs se basent sur des critères cliniques uniquement, d'autres sur une biopsie de la zone tumorale entre 4 et 8 semaines après traitement.

L'imiquimod a été proposé **en traitement complémentaire** après exérèse chirurgicale en cas de lésions *in situ* persistantes (112). Pandit et coll. ont mené une étude rétrospective sur 21 patients ayant reçu un traitement par imiquimod après chirurgie R1 (6). 95% des patients présentaient une réponse complète avec confirmation histologique. Aucune récurrence n'était notée après un suivi de 22 mois.

Citons **le protocole IMIREDUQ** toujours en cours d'inclusion (PHRC Nantes, investigateur principal Pr Dreno) : « **intérêt de l'imiquimod en néo adjuvant pour diminuer la taille d'exérèse et le risque d'exérèse intra lésionnelle dans le lentigo malin du visage** ». Les patients sont randomisés en 2 bras : imiquimod 5 fois par semaine pendant 4 semaines ou Placebo selon les mêmes modalités puis chirurgie d'exérèse.

L'imiquimod semble dans l'état actuel des connaissances une alternative à proposer en priorité avant exérèse chirurgicale ou après exérèse en cas de lésions résiduelles.

6) Cryothérapie et cryochirurgie

La cryothérapie permet la destruction des mélanocytes avec une température comprise entre -4°C et -7°C en épargnant les kératinocytes (113). Cependant ces données n'ont jamais été confirmées sur des mélanocytes tumoraux. Il n'existe pas de protocole standardisé dans la littérature, certains auteurs proposent 2 cycles de 30 à 60 secondes avec des marges cliniques de 5mm.

Plus de 200 cas de MD traités par cryothérapie sont décrits dans la littérature depuis 1979 avec un taux global de récurrence de 9% (38). Ce taux varie en fonction des études de 0% (114) à 50% (115) selon le nombre de séances et la durée du suivi. Cette technique est particulièrement adaptée aux lésions superficielles de grande taille non accessibles à la chirurgie. Cependant elle présente des limites : **opérateur dépendant**, action restreinte par l'extension du MD le long des annexes pilo-sébacées atteignant jusqu'à 3mm de profondeur (113), évaluation de l'efficacité du traitement limitée par la seule évaluation clinique et **achromie induite**.

La cryochirurgie a été proposée pour le traitement des formes *in situ* de grande taille ou de siège péri-orificiel. Dans une série française de 8 MD *in situ* > 20mm sans traitement antérieur, la cryochirurgie (marge de sécurité de 5mm) a permis une rémission des lésions sans récurrence chez 5 patients avec 82 mois de recul. Une **résurgence pigmentaire** était observée chez 3 patients (12, 24, 60 mois) en périphérie de la zone de cryodestruction et traitée par nouvelle cryochirurgie sans nouvelle biopsie et sans récurrence au cours du suivi (116). Ce phénomène **n'est pas toujours apparenté à une récurrence**. Dans l'étude de Böhler-Sommeregger et coll., sur 32 patients traités par cryochirurgie, une hyperpigmentation était observée et biopsiée chez 8 d'entre eux dont 3 présentaient des signes histologiques de récurrence (117).

Le taux de récurrence est variable : 6,6% à 3 ans dans la série de Kuflik et coll.(118).

Les mêmes réserves peuvent être émises concernant la cryochirurgie, qui est également opérateur dépendant avec une achromie induite pouvant gêner la surveillance ultérieure.

7) Lasers :

Les données de la littérature sont limitées à quelques séries de cas (119)(120).

Le laser CO2 est le plus utilisé. Dans une série de 4 cas de MD *in situ* traités par laser CO2 aucune récurrence n'a été observée après un suivi de 15 mois (121). Dans une série de 8 cas, le taux de récurrence à 5 ans était de 42,9% (122). **Une invasion dermique secondaire** a été décrite après traitement par laser CO2 (123).

Madan et coll. ont utilisé **un alexandrite** (755nm, 12J/cm², taille de spot de 2mm, 50ns) seul pour 16 patients et en association à un **QS:Nd-YAG** (Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet, 532nm, 6J/cm², taille de spot de 2mm, 5ns) pour 6 patients (124). Après 1 et 4 sessions de laser, le taux de réponse complète était de 54,5% mais le **taux de récurrence était de 45,4%**. 2 patients ont récidivé **sur un mode invasif** 3 mois après le traitement sur les lésions *in situ* qui évoluaient depuis 11 et 13 ans.

Le **Q-switched ruby** (694 nm, 8 J/cm², taille de spot 5mm, 20 ns) a été utilisé dans quelques cas avec évolution vers une composante invasive 2 mois ½ après le traitement (125). Le laser **Argon (14.5 J/cm²)** est décrit dans un seul cas avec récurrence 4 ans après le traitement (126).

Seuls ou en association les lasers ne sont pas assez performants dans le traitement du MD et exposent au risque d'invasion secondaire.



MD de petite taille, bien limités, non périorificiels



MD de grande taille, mal limités, périorificiels



MD inaccessibles à la chirurgie

Option : Imiquimod (limiter les marges d'exérèse)

Traitement de référence

Traitement alternatif à discuter en RCP

Chirurgie standard : marges 10mm

Chirurgie micrographique : marges 5mm

Résultat histologique

Exérèse complète

Exérèse incomplète

Première intention : Radiothérapie de contact

OU

Reprise chirurgicale si possible

OU

imiquimod

Cryochirurgie/Cryothérapie
Plutôt pour des lésions superficielles et étendues

Surveillance clinique semestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie

Etude rétrospective de 175 mélanomes de Dubreuilh : facteurs associés au risque invasif et au risque de récurrence.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de rechercher des facteurs cliniques associés au **risque invasif primaire** (lésions invasives au diagnostic) dans le MD.

L'objectif secondaire est de rechercher des facteurs cliniques et anatomopathologiques associées au risque de récurrence.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective et descriptive des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques du MD.

1) Critères d'inclusion :

- Tous les patients ayant été **opérés** d'un MD de la tête et du cou dans les services de dermatologie et de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Bordeaux ont été inclus entre le 1^{er} août 2009 et le 1^{er} août 2014 qu'ils aient été préalablement traités ou non (y compris par chirurgie).
- Diagnostic de MD confirmé par l'analyse de la pièce opératoire avec mise en évidence d'une prolifération tumorale faite de mélanocytes atypiques avec composante intra-épidermique latérale de type lentigineuse qu'il y ait ou non une composante invasive associée.

Tous les **cas de mélanomes de la tête et du cou** ont été identifiés à partir du logiciel DIAMIC par le code ADICAP M7A0 (mélanome malin SAI), M7B3 (mélanome malin nodulaire), M5G2 (mélanose circonscrite de Dubreuilh), M7G2 (mélanome malin sur lentigineux sur mélanose de Dubreuilh).

2) Critères d'exclusion :

Etaient exclus :

- les patients présentant un MD hors tête et cou,
- les patients présentant un mélanome de la tête et du cou autre qu'un MD,
- les MD traités par une autre technique que la chirurgie

3) Recueil des données :

3.1) Pour chaque patient, les données cliniques suivantes étaient relevées à partir **des dossiers médicaux** :

En cas de données manquantes ou incomplètes, une enquête téléphonique a été effectuée auprès des patients ou de leurs médecins (dermatologues et médecins traitants).

- le sexe,
- l'âge au diagnostic avec définition de **4 groupes** : « patients jeunes » 40-60 ans, « intermédiaire » 61-70 ans, « âgés » 71-80 ans, « très âgés » > 80 ans.
- la profession : le recueil de la profession des patients a été fait selon la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles dite PCS avec **7 groupes** différents,
- le phototype (I, II, III, IV, V ou VI) selon Fitzpatrick,
- les antécédents personnels et familiaux de mélanome(s), de cancer(s) cutané(s),
- la durée d'évolution (en mois) de la lésion avant le diagnostic avec définition de **3 groupes** : « évolution rapide » 0-1 an, « intermédiaire » :1an-5ans et « longue » > 5ans.
- les traitements éventuels antérieurs du MD.

3.2) La description clinique de la tumeur reposait sur les données du dossier médical, l'interrogatoire des patients et les **clichés photographiques pré-opératoires**.

Les données suivantes ont été relevées :

- la localisation précise du MD

- dans un premier temps selon les différentes sous unités anatomiques de la tête et du cou :

13 groupes au total (région malaire et sous palpébrale, nez, menton-mandibule, temporal, canthus, oreille, prétragien, cervical, cuir chevelu, sillon naso-génien, front, lèvre, sourcil),

- dans un second temps selon 2 zones distinctes :

centrale (région malaire et sous palpébrale, canthus, nez, sillon naso-génien, lèvre, sourcil) **périphérique** (front, cuir chevelu, oreille, zone temporale et prétragienne, menton-mandibule et cervical)

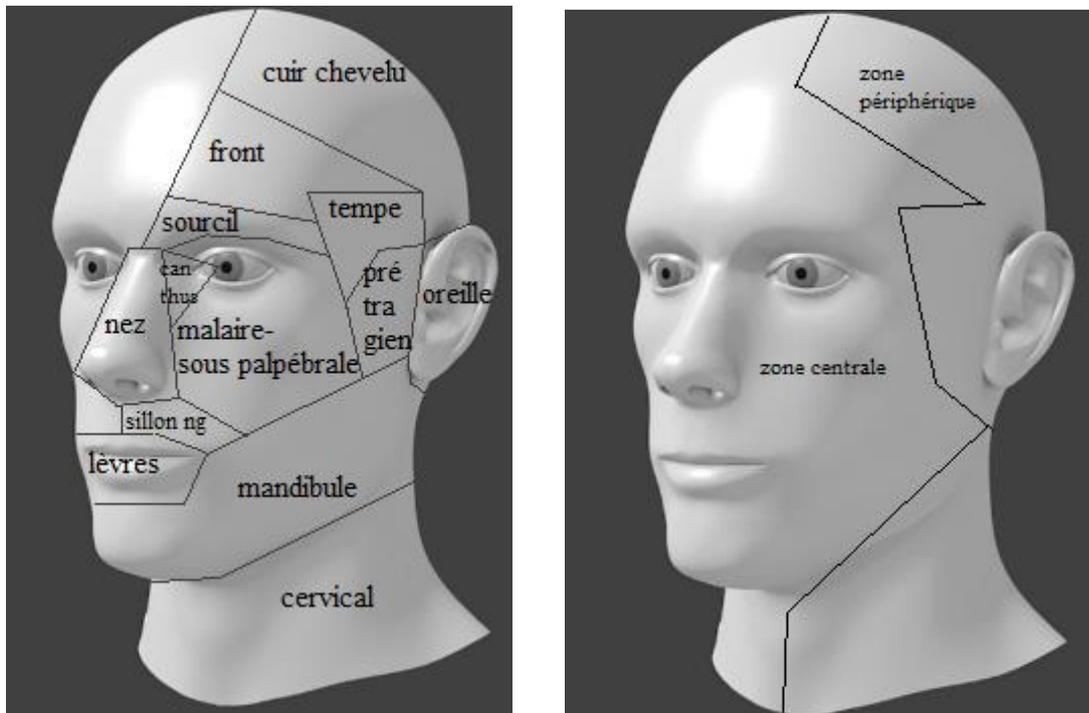


Figure 8 : Localisation des lésions selon les sous-unités anatomiques.

- **la symptomatologie** (aucune, prurit, douleur ou saignement)

- **la taille des lésions**

- le plus grand axe et le plus petit axe

- la surface de la lésion en cm² (grand axe x petit axe) avec définition de 3 groupes selon la taille :

≤ 1 cm² (petite taille)

1-3cm² (taille modérée)

>3cm² (grande lésion).

- **la présence ou non d'une polychromie, d'une inflammation, d'une infiltration cutanée**

- **réalisation ou non d'une biopsie avant l'exérèse chirurgicale** : *in situ* ou invasif.

3.3) Prise en charge thérapeutique :

Par définition, tous les patients ont eu une exérèse chirurgicale de leur MD.

Les critères recueillis étaient :

- la date de la chirurgie

- le type de chirurgie : standard avec marges d'exérèse clinique de 1cm ou chirurgie micrographique de Mohs (CMM) avec marges réduites à 5 mm.

3.4) Recueil des données anatomo-pathologiques :

L'ensemble des lames histologiques sélectionnées (en coloration standard Hématéine-Eosine-Safran et en immunohistochimie avec l'A103) ont été réexaminées avec le Pr Vergier en double aveugle : le résultat histologique initial n'étant pas connu au moment de la relecture des lames.

Pour le recueil, nous avons pris en considération les coupes les plus représentatives de la tumeur primitive (où l'épaisseur maximale était calculée).

Les critères histologiques suivants étaient étudiés:

- Résultat histologique de la pièce opératoire ou du *Debulking* en HES et avec l'A103 : avec définition de 6 sous- groupes selon la phase de croissance :

1. Radial Growth Phase (RGP) *in situ* : prolifération tumorale lentigineuse strictement intra épidermique,

2. RGP invasif douteux: prolifération tumorale lentigineuse intra épidermique et présence de cellules atypiques isolées dans le derme papillaire dont il est impossible de dire si ce sont des mélanocytes ou des mélanophages y compris en immunohistochimie,

3. RGP invasif: prolifération tumorale lentigineuse intra épidermique et présence d'une invasion non discutable du derme papillaire (niveau II) sous forme de mélanocytes isolés ou en groupe de 5 à 10 maximum et dont la taille est inférieure ou égale aux thèques de la composante intra-épidermique, pas de mitose, épaisseur tumorale < 1mm.

4. Vertical Growth Phase (VGP) : prolifération tumorale lentigineuse intra épidermique et invasion dermique (voire hypodermique) sous formes d'amas de mélanocytes II (dont les agrégats cellulaires dermiques superficiels sont plus volumineux que les plus grosses thèques intra-épidermiques et/ou présence de mitoses). Ou bien de niveaux III, IV ou V. Epaisseur tumorale > 1mm et <2 mm.

5. Equivalent VGP : prolifération tumorale lentigineuse intra épidermique et présence de thèques de mélanocytes dans le mur folliculaire (*in situ*) et/ou en coulées profondes dans le derme papillaire en regard des follicules pileux.

6 Invasif : prolifération tumorale lentigineuse intra épidermique associée à une composante invasive dermo(hypodermique), épaisseur >2mm,

- Présence ou non d'un infiltrat lymphocytaire :

« absent », « minime », « modéré » ou « important »,

- Présence ou non d'une ulcération,

- **Présence ou non d'une composante desmoplastique,**

- **Analyse des marges histologiques en immunohistochimie avec l'A103 :**

Présence ou non d'une hyperplasie mélanocytaire :

« absente »,

« focale » définie comme non continue le long de la membrane basale et sur une seule marge,

« profuse » définie comme continue le long de la membrane basale et sur toute les marges,

Présence ou non d'une extension tumorale le long des annexes : « absente », « débutante », « totale »,

Présence ou non d'un infiltrat lymphocytaire : « absent », « modéré » ou « important » ;

A partir de l'analyse des marges tumorales avec l'A103, 3 groupes histologiques ont été déterminés :

1. Marges saines (R0) : absence de prolifération tumorale lentigineuse, absence d'atteinte annexielle, hyperplasie mélanocytaire absente ou focale (ne permettant pas la distinction avec une hyperplasie mélanocytaire en rapport avec l'héliodermie)

2. Marges douteuses (R0/1) : hyperplasie mélanocytaire (focale ou profuse) sans atteinte annexielle ou atteinte débutante de diagnostic différentiel douteux avec une hyperplasie mélanocytaire de l'héliodermie,

3. Marges tumorales (R1) : présence d'une prolifération tumorale lentigineuse ou hyperplasie mélanocytaire profuse avec atteinte annexielle.

- **Taux de concordance de l'analyse des marges entre la lecture initiale et la deuxième lecture.**

3.5) Suivi des patients :

Lors du suivi, nous avons enregistré pour chaque patient:

- la date des dernières nouvelles correspondant à la date du dernier contrôle dermatologique ou le cas échéant la date de la dernière consultation avec le médecin traitant,
- la durée de recul correspondant à la durée entre la prise en charge chirurgicale et la date des dernières nouvelles (en mois),
- existence d'une récidive du MD au cours du suivi, et si oui type de récidive : locale (*in situ* ou invasive), ganglionnaire ou métastatique,
- la prise en charge de cette récidive,
- état du patient aux dernières nouvelles : «vivant sans récidive », « vivant avec récidive locale», « vivant avec récidive loco-régionale », « vivant avec récidive métastatique » «décédé des suites du mélanome» ou « décédé d'une autre cause ».

4) Statistiques :

Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SAS version 9.2.

Pour comparer les données de sous-groupes, le test statistique paramétrique du Chi X² de PEARSON a été utilisé pour les variables catégorielles. Pour ces mêmes variables, le test exact de Fisher a été utilisé lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5 dans un tableau de contingence 2x2. Pour mettre en évidence une association statistique entre 2 facteurs un modèle de régression logistique de COX a été utilisé dans lequel seules les variables significatives en analyse univariée (p<0,05) ont été introduites pour obtenir le modèle final (analyse multivariée).

Résultats :

184 mélanomes de la tête et du cou ont été identifiés : 175 MD, 6 NM et 3 SSM.

Au total : 175 patients ont été inclus.

Sur l'ensemble de ces patients

- 53,7% ont été opérés dans le service de chirurgie maxillo-faciale
- 42,8% ont été opérés dans le service de dermatologie de Haut-Lévêque
- 3,4% ont été opérés dans le service de dermatologie de Saint André

1) Données épidémiologiques et cliniques :

1.1) Sexe :

Etaient inclus 89 femmes (50,8%) et 86 hommes (49,1), avec un sexe-ratio H/F de 0,96.

1.2) Age au diagnostic :

L'âge moyen au diagnostic était de **71,1ans** (médiane de 72ans) avec un minimum de 40 ans et un maximum de 101 ans (Figure).

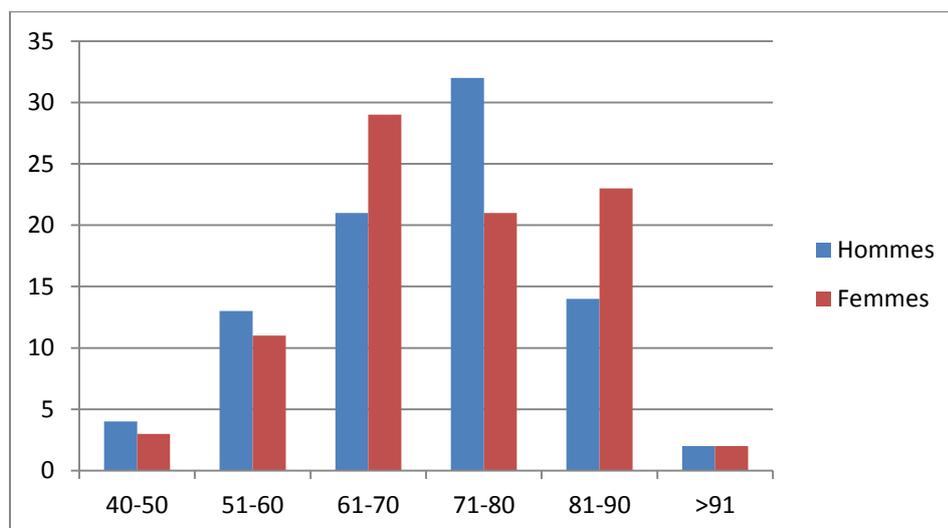


Figure 9 : Répartition de la population en groupes d'âge.

L'âge moyen au diagnostic **n'était pas significativement différent entre les hommes et les femmes** (70,8ans vs 71,4ans).

Les patients de plus de 80 ans composaient 28,5% de l'effectif total.

1.3) Profession

Le groupe socio-professionnel le plus représenté était le **groupe des agriculteurs** (24,6% des cas).

	n	%
profession		
Valeur manquante	2	1,1
Sans emploi	6	3,4
Agriculteurs	43	24,6
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	25	14,3
Cadres et professions intellectuellement supérieurs	36	20,6
Professions intermédiaires	29	16,6
Employés	24	13,7
Ouvriers	10	5,7
Total	175	100,0

Tableau 4 Répartition des catégories socioprofessionnelles de l'ensemble des emplois exercés par les patients lors de leur période d'activité professionnelle, n=175.

1.4) Phototype :

Le phototype le plus représenté était le **II** (53,7 des cas) suivi du III (29,1%), du I (13,1%) puis du IV et V (2,8% et 1,1%).

1.5) Antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés :

73,7% des patients n'avaient **aucun antécédent personnel ni familial de cancer cutané**.

20% avaient un antécédent, 5,1% et 1,1% avaient respectivement 2 et 3 antécédents différents.

Il n'y avait aucun cas de MD multiples. **L'antécédent personnel le plus représenté était le CBC** (n=15) puis le CE (n=7).

On ne retrouvait pas d'antécédent familial de CBC ni de CE.

5 patients avaient un antécédent personnel de mélanome (4 SSM et 1 NM).

	Type d'antécédent								Total N
	Pas d'antécédent		Un Antécédent		Deux Antécédents		Trois Antécédents		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ATCD									
Pas d'antécédent	129	100,0	129
Personnel mélanome (autre que MD)	.	.	5	14,3	.	.	1	50,0	6
Personnel CBC	.	.	15	42,9	7	77,8	1	50,0	23
Personnel CE	.	.	7	20,0	2	22,2	.	.	9
Familial MD	.	.	4	11,4	4
Familial mélanome (autre que MD)	.	.	4	11,4	4
Total	129	100,0	35	100,0	9	100,0	2	100,0	175

Tableau 5 Répartition des antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés.

1.6) Durée d'évolution de la lésion avant prise en charge chirurgicale :

L'intervalle entre la découverte de la lésion par le patient et la prise en charge chirurgicale était extrêmement variable et s'étendait de 1 mois à 40 ans avec une **moyenne de 34 mois** (médiane : 12mois).

41,7% des lésions évoluaient depuis moins d'un an (n=73).

35,4% des lésions évoluaient depuis une période comprise entre 1 et 5 ans (n=62).

23% des lésions évoluaient depuis plus de 5 ans (n=23).

15 patients présentaient une lésion qui évoluait depuis plus de 10ans.

1.7) Motifs de consultation :

85,7% des patients étaient asymptomatiques et consultaient soit devant la modification de la lésion préexistante (42,5%) soit sur conseil de leurs proches ou de leur médecin traitant (57,5%).

Lorsque les patients étaient symptomatiques, ils rapportaient l'existence d'un prurit (n=9), d'un saignement (n=9) et d'une douleur locale (n=4).

1.8) Traitements antérieurs reçus avant la prise en charge chirurgicale :

71,4% des patients n'avaient reçu aucun traitement avant la prise en charge chirurgicale.

22,3% avaient reçu un traitement, 5,1% 2 traitements différents et 1,1% 3 traitements différents.

Concernant les patients préalablement traités, la **cryothérapie était la plus fréquemment utilisée** (42% des patients).

Le deuxième traitement le plus fréquent était la chirurgie type classique pour 36% des patients (n=18). Parmi ces patients déjà opérés les marges étaient saines pour 8 patients et non saines pour 10 patients.

Aucune CMM n'avait été réalisée antérieurement.

Les patients multi-traités, c'est-à-dire ayant reçu 2 traitement ou plus représentaient 6,2% de l'ensemble des patients.

	Prise en charge antérieure								Total N
	Pas de traitement		Un seul traitement		Deux traitements		Trois traitements		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Type de traitement									
Ancun	125	100,0	125
Cryothérapie	.	.	16	41,0	5	55,6	.	.	21
imiquimod	.	.	7	17,9	.	.	1	50,0	8
Laser CO2	.	.	1	2,6	1
Chirurgie classique	.	.	13	33,3	4	44,4	1	50,0	18
Radiothérapie	.	.	2	5,1	2
Total	125	100,0	39	100,0	9	100,0	2	100,0	175

Tableau 6 Répartition des traitements antérieurs de la lésion.

1.9) Présentation clinique initiale :

Les données descriptives sur la présentation initiale des lésions étaient disponibles pour tous les patients : soit à l'aide de photographies préopératoires (120 cas), soit d'après les données des dossiers médicaux.

1.9.1) Surface les lésions

La taille des lésions était très variable : la **surface moyenne était de 3,19cm²** (médiane : 1,70cm²) avec les extrêmes allant de 0,08cm² à 31,5cm².

La surface des lésions **n'était statistiquement pas différente entre les hommes et les femmes** pour les 3 sous-groupes (< 1cm², 1-3cm², >3cm²) (p : 0,67).

Les lésions de petite taille (>1cm²) représentaient 28% de l'effectif total (n=49).

Les lésions intermédiaires : 1-3cm² représentaient 41,1% de l'effectif total (n=72)

et les lésions étendues >3cm² : 30% de l'effectif total (n=54).

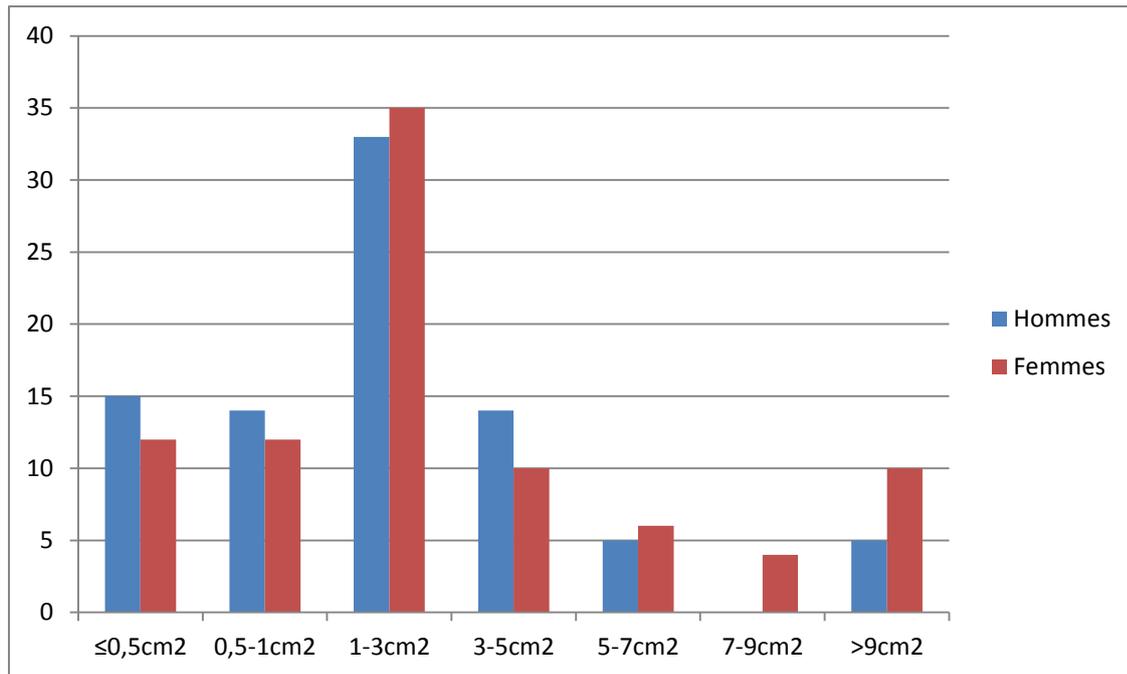


Figure 10 : Répartition de la population selon la surface des lésions (en cm²)

La surface des lésions était **statistiquement différente pour les 4 sous-groupes d'âge (p : 0,01)**.

Le groupe « patients jeunes » < 60ans avaient des lésions plus petites (< 1cm²) que les autres. Les groupes « patients âgés » et « très âgés » avaient des lésions plus étendues (> 3cm²) que les autres.

1.9.2) Caractéristiques cliniques :

La présentation clinique était assez homogène : les lésions étaient polychromes dans 86,3% des cas, une infiltration était notée dans 24% des cas et un caractère inflammatoire dans 16% des cas.

1.9.3) Localisation :

71,4% des lésions se trouvaient dans la zone dite « centrale » vs 28,5% dans la zone « périphérique ».

Les femmes **présentaient plus souvent des lésions en zone centrale (84,3%)** et chez les hommes, l'atteinte de la zone périphérique était beaucoup plus fréquente que chez les femmes (41,8%) (p : 0,001).

Concernant les sous unités anatomiques (par ordre de fréquence), les hommes présentaient plus souvent des lésions au niveau des oreilles, du nez, du cuir chevelu, et du front.

Chez les femmes, en revanche la localisation principale était la région malaire.



Figure 11 MD prédominant au niveau malaire chez les femmes (A,B) et au niveau des oreilles (D), nez (C), cuir chevelu (E) et front (F) chez les hommes.

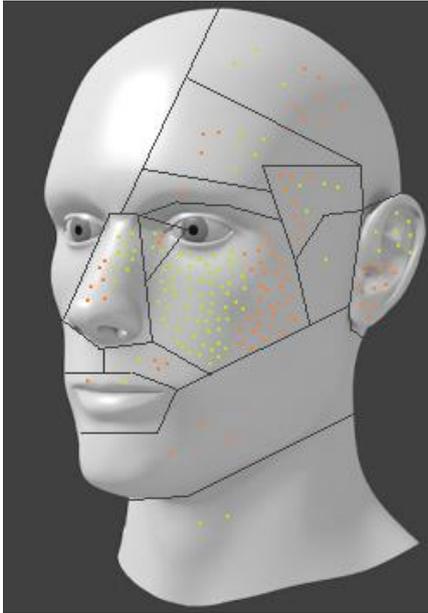


Figure 12. Répartition des lésions suivant la localisation. Point vert = MD *in situ*. Point rouge= MD invasif.

	Sexe				
	Femme		Homme		Total
	n	%	n	%	N
Localisation					
Centrale	75	84,3	50	58,1	125
Périphérique	14	15,7	36	41,9	50
Total	89	100,0	86	100,0	175
Sous unités anatomiques					
Région malaire et sous palpébrale	60	67,4	32	37,2	92
Nez	6	6,7	10	11,6	16
Menton	2	2,2	1	1,2	3
Temporal	6	6,7	6	7,0	12
Canthus	2	2,2	3	3,5	5
Oreille	4	4,5	15	17,4	19
Prétragien	1	1,1	-	-	1
Cervical	1	1,1	1	1,2	2
Cuir chevelu	2	2,2	8	9,3	10
Sillon naso-génien	2	2,2	2	2,3	4
Front	1	1,1	7	8,1	8
Lèvre	1	1,1	1	1,2	2
Sourcil	1	1,1	-	-	1
Total	89	100,0	86	100,0	175

Tableau 7 Répartition de la topographie des lésions selon le sexe.

1.10) Résultat biopsie initiale :

93,7% des patients ont eu une biopsie à visée diagnostique avant l'exérèse chirurgicale du MD (n=164).

162 biopsies montraient un MD : 74% concluaient à une lésion *in situ*, 26% à un caractère invasif.

Un résultat de biopsie concluait à une lésion de kératose actinique non retrouvée sur la pièce d'exérèse et un autre concluait à un mélanome de type SSM *in situ* non retrouvé également sur la pièce d'exérèse.

Les résultats histologiques entre la biopsie initiale et la pièce d'exérèse **étaient concordant dans 71,6%** des cas (n=116).

Parmi les 28,3% des résultats non concordants (n=46) : la biopsie montrait une invasion chez 10 patients non retrouvée sur la pièce d'exérèse finale.

Dans notre analyse, la biopsie **méconnaît l'invasion dans plus 53,7% des cas.**

Exérèse chirurgicale				
Biopsie initiale		<i>In situ</i>	<i>Invasif</i>	<i>Total</i>
	<i>In situ</i>	84	36	120
	<i>Invasif</i>	10	32	42
	<i>Total</i>	94	67	162

Tableau 8 Comparaison des résultats histologiques de la biopsie initiale et de la pièce d'exérèse.

Concernant les lésions présentant une composante invasive ou micro-invasive (n=42), l'indice de Breslow mesuré était variable avec des extrêmes allant de 0,10mm (micro-invasif) à 10mm et avec **une moyenne de 0,99mm.**

5 patients avaient des indices de Breslow > 2mm.

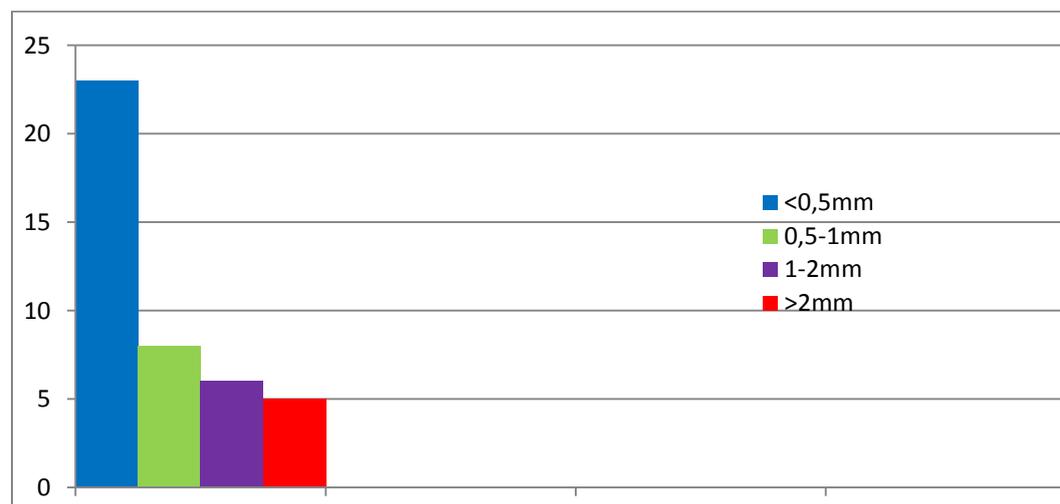


Figure 13 : Répartition des lésions invasives sur la biopsie selon le Breslow.

2) Traitements réalisés :

2.1) Type de chirurgie :

69,2% des patients ont eu une CCM et 30,9% ont été traités par une chirurgie standard.

Parmi les patients traités par CMM, 47,1% ont eu une exérèse dite en 1 temps avec reconstruction d'emblée et 52,8% une exérèse dite en 2 temps avec reconstruction 48 à 72h après le geste chirurgical.

2.2) Marges cliniques :

Résultat biopsie initiale	Marges cliniques (mm)	CMM n (%)	Chirurgie standard n (%)	Total
Pas de biopsie	5	2 (1,6)	7 (12,9)	11
	10	-	2 (3,7)	
In situ	5	94 (77,6)	4** (7,4)	120
	10	5 (4,1)	17 (31,4)	
Invasive	5	15*(12,3)	1*** (1,8)	42
	10	5 (4,1)	17 (31,4)	
	20	-	4 (7,4)	
Total		121 (100)	54 (100)	

Tableau 9 Répartition des marges cliniques selon le résultat de la biopsie initiale et le type de chirurgie.

* Concernant les lésions invasives sur la biopsie initiale : une marge de 5mm était réalisée pour 15 patients en CMM : l'analyse de la pièce d'exérèse confirmait l'invasion dans 10 cas (Breslow de 0,28 à 1,34mm). Tous les cas étaient R0 (marges saines).

Une reprise d'exérèse a été effectuée pour 5 d'entre eux pour obtenir une marge de 10mm.

Une marge de 5mm était réalisée pour 4 patients : 3 cas présentaient une composante invasive sur la pièce d'exérèse. **Tous les patients ont bénéficié d'une reprise complémentaire de 5mm supplémentaires et aucun cas n'a récidivé.

***Concernant les lésions invasives sur la biopsie initiale, un seul patient a eu de marge de 5mm, d'exérèse complète et sans reprise chirurgicale : aucune récurrence notée au cours du suivi.

2.3) Résultat de la chirurgie :

Un MD strictement *in situ* se retrouvait dans **56,5%** des cas (n=99).

Une composante **invasive était présente dans 43,4%** des cas (n=76).

L'indice de Breslow mesuré était variable avec des extrêmes allant de 0,11mm à 13mm et avec une moyenne de 1,3mm.

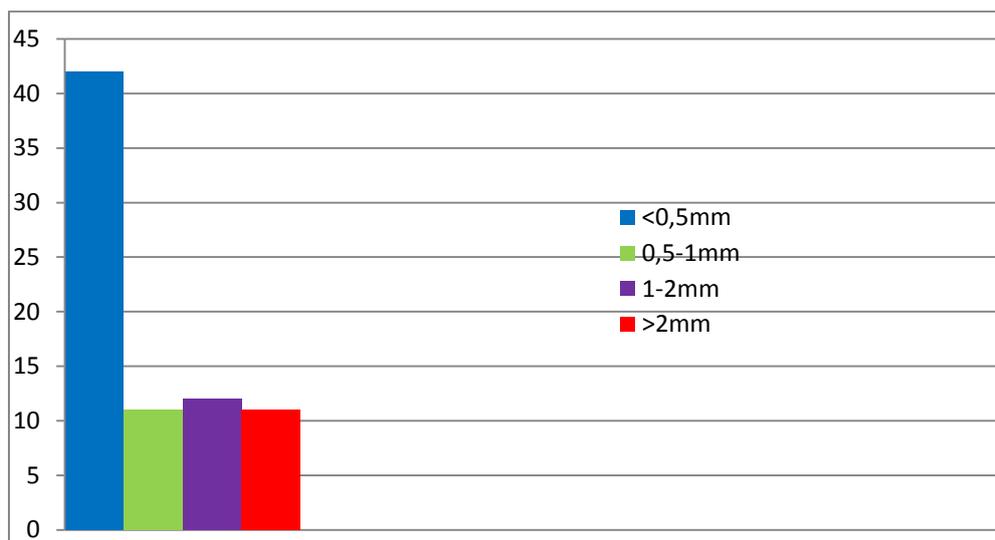


Figure 14: Répartition des lésions invasives sur la pièce d'exérèse finale selon l'indice de Breslow.

3) Données anatomopathologiques :

3.1) Sous-groupes histologiques :

3.1.1) RGP *in situ* :

86 patients avaient une histologie type RGP *in situ* sur la pièce d'exérèse soit **49,14% de l'ensemble de la cohorte.**

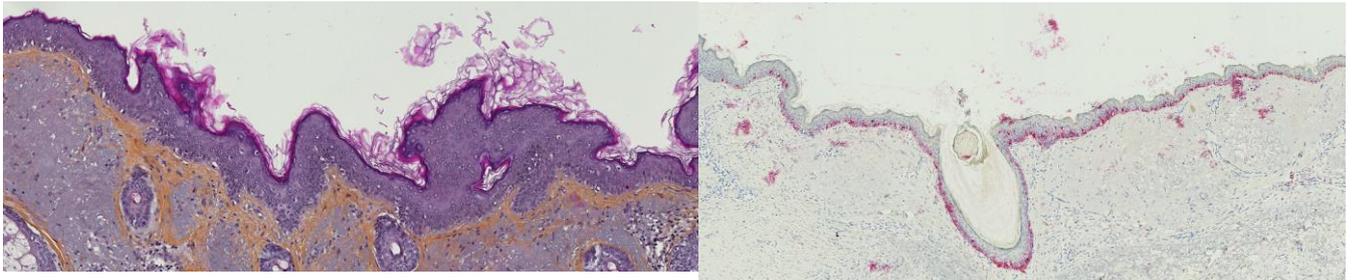


Figure 15 **RGP *in situ***. HES (40x8), A103 (40x4). Prolifération tumorale lentigineuse strictement intra épidermique.

3.1.2) RGP invasif douteux :

13 patients avaient une histologie type RGP douteux sur la pièce d'exérèse soit **7,4% de l'ensemble de la cohorte.**

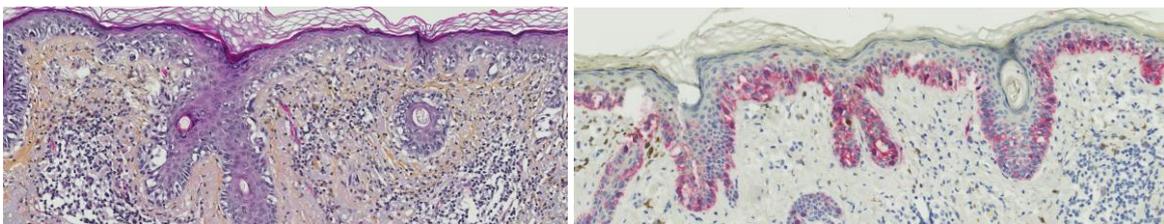


Figure 16 **RGP invasif douteux**. HES (40x11,65). A103 (40x12,10).Présence de cellules atypiques isolées dans le derme papillaire dont il est impossible de dire si ce sont des mélanocytes ou des mélanophages y compris en immunohistochimie. Présence fréquente d'un infiltrat lymphocytaire dermique papillaire au contact.

3.1.3) RGP invasif :

38 patients avaient une histologie type RGP invasif sur la pièce d'exérèse soit **21,7% de la cohorte**.

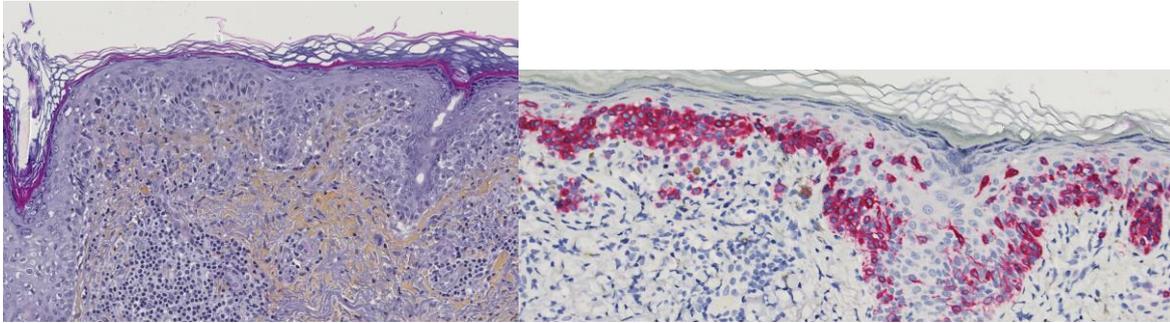


Figure 17 **RGP invasif**. HES (40x8,65), A103 (40x17,66). Présence de cellules tumorales non douteuses dans le derme papillaire (niveau II) isolées ou en groupe de 5 à 10 maximum et dont la taille est inférieure ou égale aux thèques de la composante intra-épidermique, pas de mitose, épaisseur tumorale < 1mm.

3.1.4) VGP :

19 patients avaient une histologie type VGP sur la pièce d'exérèse soit **10,8% des patients de la cohorte**.

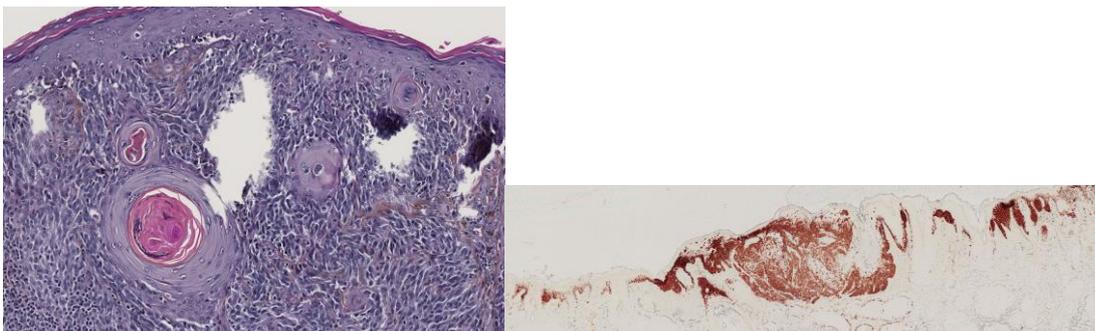


Figure 18 **Vertical growth phase (VGP)**. HES (40x19,20), A103 (40x3,08) . Présence de thèques de cellules tumorales soit de niveau II amas cellulaires dermiques superficiels plus volumineux que les plus grosses thèques intra-épidermiques et/ou présence de mitoses ; soit de niveaux III, IV ou V. Epaisseur tumorale > 1mm et < 2mm.

3.1.5) Equivalent VGP :

6 patients avaient une histologie type équivalent VGP sur la pièce d'exérèse **soit 3,4% des patients de la cohorte.**

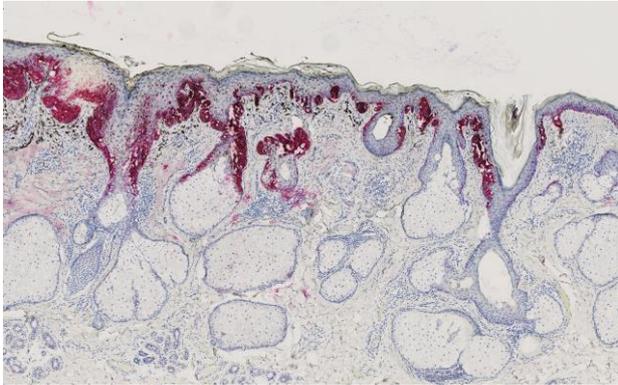


Figure 19 **Equivalent VGP**. A103 (40x5,69). Présence de thèques de mélanocytes dans le derme papillaire en coulées intra et périfolliculaires associées à un infiltrat inflammatoire.

3.1.6) Invasif :

13 patients avaient un mélanome invasif sur la pièce d'exérèse **soit 7,4% des patients de la cohorte.**

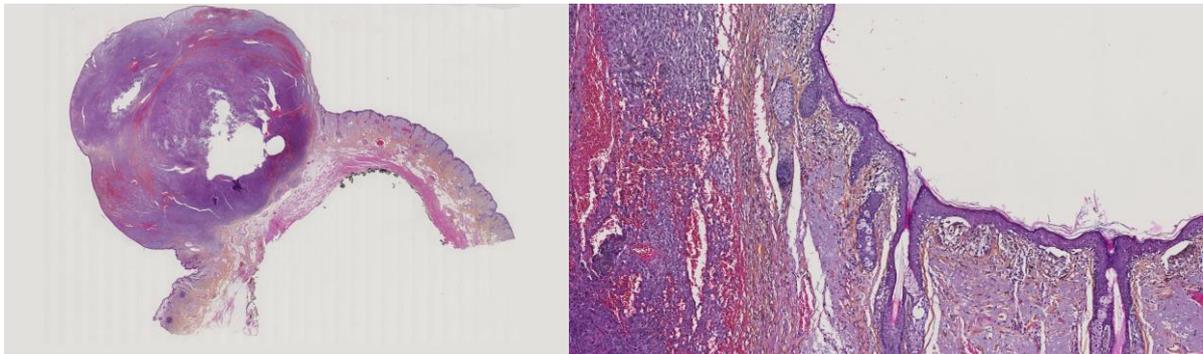


Figure 20 **Invasif** . HES (40x0,53) et (40x6,86). Composante invasive > 2mm associée à une composante lentigineuse latérale.

3.2) Degré d'inflammation sur la pièce d'exérèse :

9,1% des lésions n'avaient pas d'infiltrat inflammatoire associé (n=16), **54,2% des lésions présentaient un infiltrat inflammatoire minime** (n=95), 29,7% un infiltrat inflammatoire modéré (n=52) et 6,8% un infiltrat important (n=12).

Les sous-groupes sans composante invasive ou avec une invasion douteuse (RGP et RGP invasif douteux) n'avaient significativement **pas d'infiltrat inflammatoire associé** par rapport aux autres sous-groupes avec composante invasive (p : 0,00005).

Le sous-groupe RGP invasif douteux (n=13) était accompagné dans tous les cas d'un infiltrat inflammatoire majoritairement modéré (n=6) et abondant (n=5).

3.3) Composante desmoplastique :

Un contingent desmoplastique était mis en évidence dans **11 cas** (6,2%) : 2 RGP invasifs, 4 VGP, 1 équivalent VGP et 4 invasifs. Ce contingent était **significativement plus associé aux lésions invasives de croissance verticale** (VGP/équivalentVGP/Invasifs) p : 0,04.

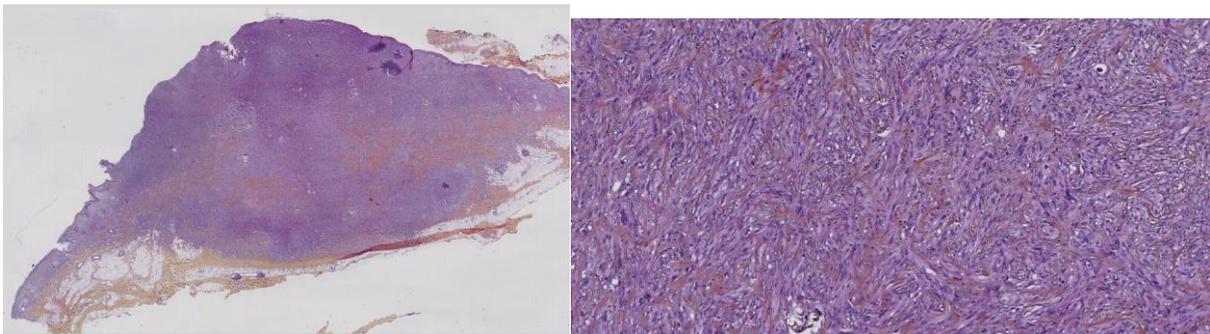


Figure 21 Composante desmoplastique associée à un MD invasif Breslow 12mm HES (40x0,55) et (40x9,40).

Cellules allongées disposées en faisceaux mal limités au sein d'un stroma conjonctif dense.

3.4) Ulcération :

Une ulcération était mise en évidence dans **7 cas** (4%) avec des Breslow entre 2 et 13mm.

3.5) Association à un naevus :

De manière fortuite, nous avons constaté lors de la relecture que 20 cas de MD (11,4%) étaient associés à un naevus.

3.6) Analyse histologique des marges d'exérèse initiales avec A103 :

Marges histologiques	Lecture 1	Lecture 2
R0	121	104
R1	49	44
R2	5	5
R0/1 (douteux)	-	24

Tableau 10 Résultats histologiques des marges d'exérèse lors de la lecture initiale (lecture 1) et lors de la relecture en aveugle (lecture 2). R0 : marges saines, R1 : marges tumorales *in situ*, R2 : marges tumorales invasives, R0/1 : marges douteuses.

3.6.1) Marges saines R0 :

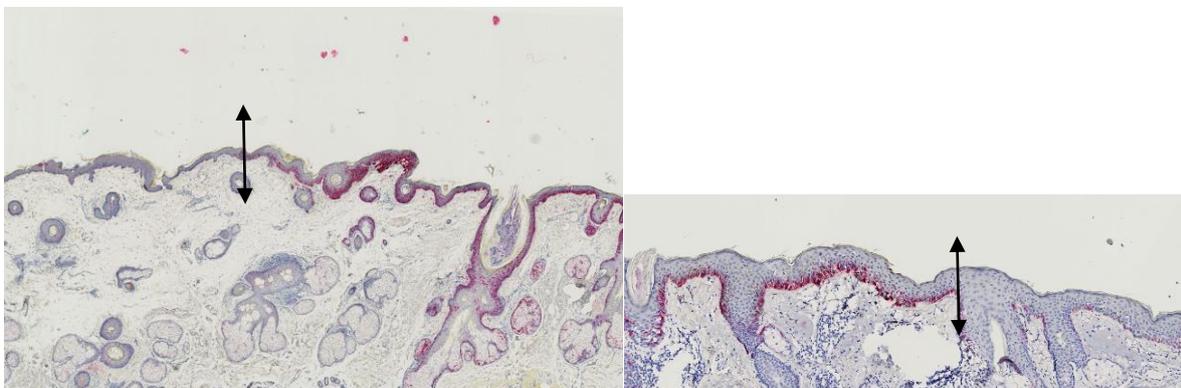


Figure 22. 2 exemples de marge saine lors de la relecture. à gauche (A03-Grossissement x 4) à droite (40x6,27). Arrêt net de la prolifération mélanocytaire (flèches noires).

3.6.2) Marges tumorales R1 :

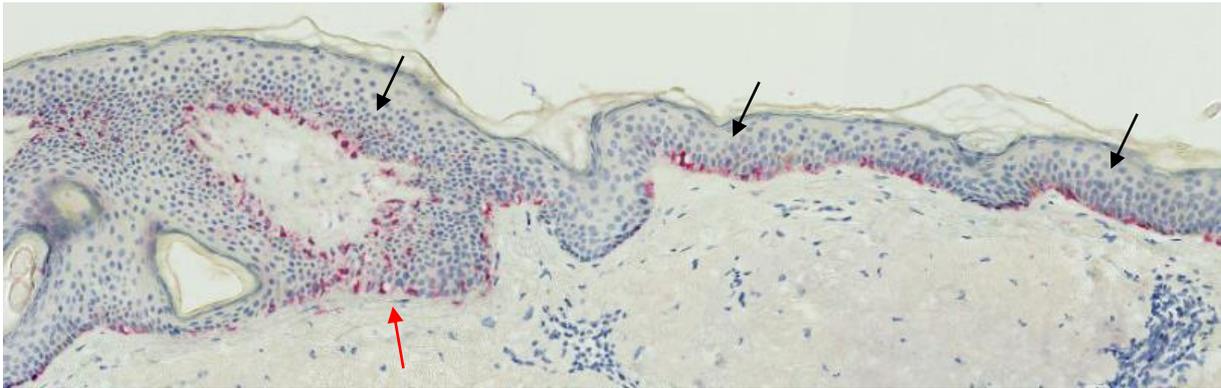


Figure 23. Exemple de marge tumorale lors de la relecture (A03-Grossissement x 4). Présence d'une prolifération tumorale (flèches noires) envahissant les annexes (flèche rouge).

3.6.3) Marges douteuses R0/1 :

Lors de la relecture, identification de **3 patterns histologiques différents d'interprétation difficile** pour lesquels un diagnostic de R0 ou R1 était impossible en A103.

Pattern 1 : hyperplasie mélanocytaire diffuse et atteinte annexielle débutante :

Il s'agissait du cas le plus fréquent de marges douteuses. 15 patients présentaient ce pattern.

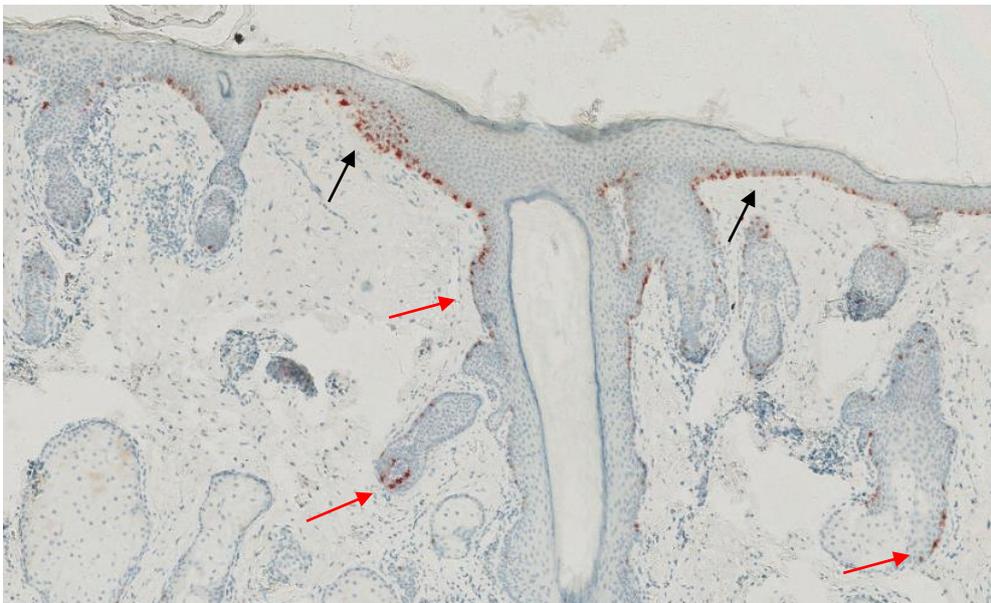


Figure 24. Pattern 1 A103 (40x1,7). Hyperplasie mélanocytaire diffuse (flèches noires) associée à une atteinte annexielle débutante (flèche rouge).

Pattern 2 : hyperplasie mélanocytaire diffuse et atteinte annexielle focale :

5 patients présentaient ce pattern.

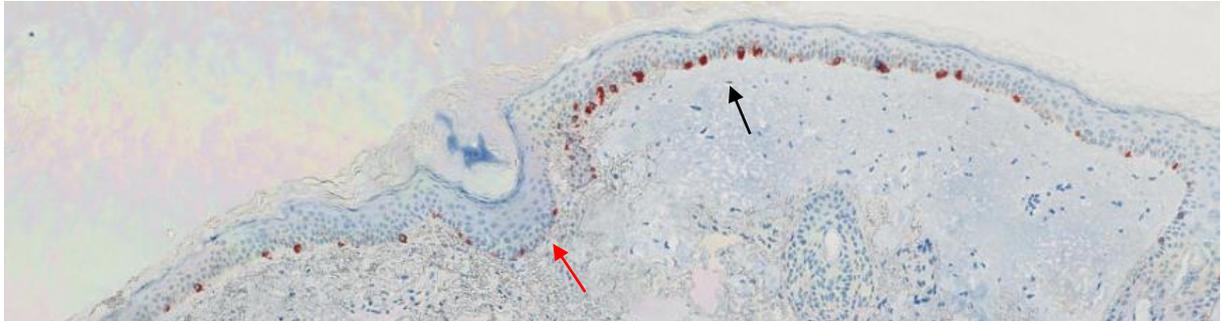


Figure 25. Exemple de pattern 2 A103 (40x2) : hyperplasie mélanocytaire (flèche noire) et atteinte annexielle uniquement focale (flèche rouge)

Pattern 3 : hyperplasie mélanocytaire focale avec atteinte annexielle :

6 patients présentaient ce pattern.

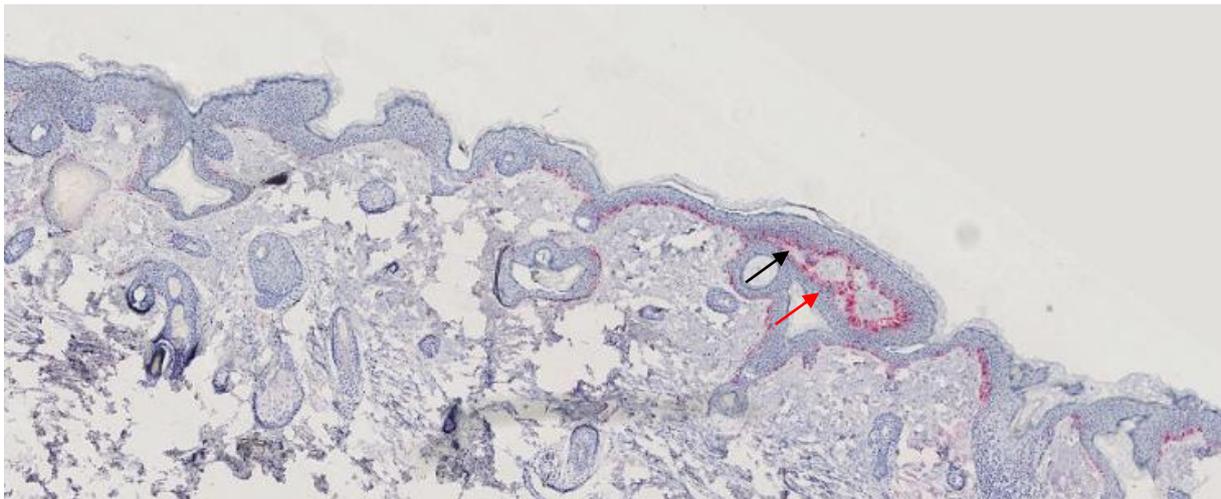


Figure 26 : Exemple de pattern 3 (4x0,75). L'hyperplasie mélanocytaire est présente focalement (flèche noire), associée à une atteinte annexielle franche en regard (flèche rouge).

3.7) Analyse des discordances entre les 2 lectures histologiques initiales :

Au total l'analyse des marges d'exérèse initiale était discordante entre les 2 lectures dans 34 cas soit **19,4 % de l'effectif total.**

Lecture 1	Lecture 2	Effectif			Geste complémentaire	Récidive	
		<i>in situ</i>	invasif				
			Breslow (mm)				
R0	R1	7			-	0	
		4	3				
			0,86	0,11			13
R1	R0	3			Reprise chirurgicale n=3	0	
		1	2				
			0,2	0,6			
R0	R0/1	15			-	0	
		14	1				
			0,48				
R1	R0/1	9			Reprise chirurgicale n= 8	0	
		7	2				
			1,34	0,76			
Total cas discordants : n= 34		26	8		p : 0,009		

Tableau 11 : Cas discordants entre les 2 relectures et conséquence clinique (prise en charge et récurrence).

Les MD *in situ* sont plus sujets à **une interprétation discordante** de leur marge d'exérèse en comparaison au MD invasif (p = 0,009).

Une positivité des marges passée inaperçue lors de la lecture initiale (n=7) ou étiquetée douteuses lors de la relecture (n=15) **n'a pas entraîné de récurrence que ce soit pour les cas *in situ* ou pour les cas invasifs.**

Un sur-diagnostic de marges tumorales (n= 3) ou douteuses (n=9) **a entraîné une reprise chirurgicale pour 11 patients.**

3.8) Analyse des marges de l'exérèse initiale en fonction du type de chirurgie :

	Chirurgie standard n (%)	CMM n (%)	Total n (%)	p
R0	40 (74)	62 (35,4)	102 (58,2)	0,007
R0/1	3 (5,5)	21 (17,3)	24 (13,7)	0,009
R1	8 (14,8)	36 (29,7)	44 (25,1)	0,03
R2	3 (5,5)	2 (1,6)	5 (2,8)	0,171
Total	54 (100)	121 (100)	175 (100)	

Tableau 12 Analyse des marges de l'exérèse initiale en fonction du type de chirurgie

Le taux d'exérèse initiale complète est **significativement plus important en chirurgie standard qu'en CMM** (p=0,007).

La chirurgie 3D est significativement **associée à des marges d'exérèse difficiles d'interprétation** en histologie (R0/1) (p : 0,09).

4) Prise en charge des marges tumorales :

4.1) Prise en charge des marges R1 initiale :

Prise en charge	Chirurgie standard n (%)	CMM n (%)	p
Une reprise	2 (25) : R0	21 (80,7) : R0	0,006
Deux reprises	2 (25) : R0	2** (7,6) : R0	1
Radiothérapie	0	3** (11,5)	1
imiquimod	0	3** (11,5)	1
Surveillance	4 (50)	7 (19,4)	0,002
Total	8 (100)	36 (100)	

Tableau 13. Prise en charge des marges R1 initiales

* Patients ayant eu plusieurs traitements combinés.

Une prise en charge par CMM entraîne **plus de reprises chirurgicales** qu'en chirurgie standard (p :0,006).

Au total **17 patients R1 après chirurgie initiale** ont eu un traitement alternatif ou une surveillance clinique.

Ce groupe sera nommé « R1 finale » pour étudier par la suite la survenue de récurrence.

4.2) Prise en charge des marges R2 initiales :

Prise en charge	Chirurgie standard n (%)	CMM n (%)	p
Une reprise	1 (33,3) :R0	1 (50) : R0	1
Deux reprises	0	0	
Radiothérapie	1 (33,3)	1 (50)	1
imiquimod	0	0	
Surveillance	1 (33,3)	0	1
Total	3	2	

Tableau 14. Prise en charge des marges R2 initiales

Au total **3 patients R2 après chirurgie** ont eu un traitement alternatif ou une surveillance.

Ce groupe sera nommé « R2 finale » pour étudier par la suite la survenue de récurrence.

4.3) Prise en charge des marges R0/1 à la relecture :

Prise en charge	Chirurgie standard n (%)	CCM n (%)	p
Une reprise	0	7 (33,3) : R0	0,52
Deux reprises	0	1 (4,7) : R0	
Radiothérapie	0	0	
imiquimod	0	0	
Surveillance	3 (100)	13 (61,9)	1
Total	3	21	

Tableau 15. Prise en charge des marges R0/1 à la relecture

Au total 16 patients R0/1 après chirurgie ont eu une simple surveillance clinique.

Ce groupe sera nommé « R0/1 finale » pour étudier par la suite la survenue de récurrence.

5) Suivi des patients :

La durée médiane de suivi était de **2,05 ans** (1 mois à 6,16 ans).

16 patients sont décédés (9,1%), un de l'évolution métastatique de son mélanome, les autres d'une autre cause,

154 patients (88%) étaient vivants sans récurrence.

5.1) Analyse des récurrences

Onze patients (6,2%) ont récidivé après un **délai médian de 11 mois** : 7 récurrences locales et 5 récurrences métastatiques (un patient un présenté une récurrence locale puis secondairement métastatique).

La moyenne d'âge était de **76 ans**.

La surface des lésions était hétérogène variant entre 0,9 et 12 cm².

Le **cuir chevelu** représentait 33,3% des récurrences (n=4),

L'oreille (n=2) et la région malaire (n=2) représentaient 16,6% du siège des récurrences,

Le nez (n=1), le front (n=1) et la région temporale (n=1) représentaient 8,3% des récurrences.

Sur les 11 patients ayant présenté une récurrence, tout stade confondu, 9 (83,3%) avaient été opérés d'une **chirurgie standard**.

Tous les patients qui ont présenté une récurrence au cours du suivi avaient **une lésion invasive** sur la pièce d'exérèse chirurgicale. Le breslow variait entre 0,2 et 12,5mm.

Le sous-groupe histologique « invasif » (> 2mm) était responsable **de 100% des récurrences métastatiques** de la cohorte et de 42,8% des récurrences locales (n=3).

81,8% des patients ayant présenté une récurrence avaient des lésions **opérées en marges saines** lors de la prise en charge chirurgicale.

Patients	Sexe	Age	Délai	Localisation	Surface	Type chirurgie	Breslow	Sous type histologique	Marges initiales	PEC	Marges finales	Type récidive
1	M	76	6	Malaire	0,9	Histo3D	0,28	RGP invasif	R1	Reprise + iniquimod	R1	Locale
2	F	80	2	Cuir chevelu	9,9	Classique	8,7	Invasif	R0	-	R0	M+
3	M	89	228	Front	1,5	Classique	4	Invasif	R0	-	R0	Locale
4	F	85	1	Tempe	0,9	Classique	2	Invasif	R1	2 reprises	R0	Locale
5	M	87	9	Oreille	5,5	Classique	12	Invasif	R2	Radiothérapie	R2	M+
6	M	53	4	Cuir chevelu	2,25	Classique	0,4	RGP invasif	R0	-	R0	Locale
7	M	70	14	Oreille	6	Histo3D	2	Invasif	R0	-	R0	M+
8	M	80	60	Cuir chevelu	12	Classique	0,85	VGP	R1	Reprise	R0	Locale
9	F	90	12	Nez	5	Classique	12,5	Invasif	R2	Reprise	R0	Locale-M+
10	M	62	12	Cuir chevelu	4,6	Classique	2,2	Invasif	R0	-	R0	M+
11	F	66	3	Malaire	6	Classique	0,2	RGP invasif	R1	Reprise	R0	Locale

Tableau 16. Caractéristique des patients ayant présenté une récidive au cours du suivi (locale : n=7 ; métastatique : n=5).

5.2) Corrélation entre sous-groupes histologiques, marges d'exérèse initiales, finales et récidive :

	Effectifs	Marges initiales	Récidive locales n=7	Marges finales	% récidive locale	Récidives métastatiques n=5	% récidive métastatique
RGP <i>in situ</i>	86	R0 = 47	0/86		0	0	0
		R0/1 = 16					
		R1 = 23					
RGP douteux	13	R0 = 6	0/13		0	0	0
		R0/1 = 5					
		R1 = 2					
RGP invasif	38	R0 = 29	2/38	R0 = 1	5,2%	0	0
		R0/1 = 0		R0/1 = 0			
		R1 = 7		R1 = 1			
		R2=2		R2=0			
VGP	19	R0 = 11	1/19	R0 = 1	5,2%	0	0
		R0/1 = 2		R0/1 = 0			
		R1 = 6		R1 = 0			
Equivalent VGP	6	R0 = 1	1/6	R0 = 1	16,6%	0	0
		R0/1 = 1		R0/1 = 0			
		R1 = 4		R1 = 0			
Invasif>2mm	13	R0 = 8	3/13	R0 = 3	23%	5/13	38,4%
		R0/1 = 0		R0/1 = 0			
		R1 = 2		R1 = 0			
		R2=3		R2=0			
						R0= 5	
						R0/1=0	
						R1=0	
						R2=0	

Tableau 17 Corrélation entre sous-groupes histologiques, marges d'exérèse initiales, finales et récidive :

Le sous-groupe des mélanomes invasifs >2mm était le plus sujet à récidiver.

Les sous-groupes RGP *in situ* et RGP douteux présentaient plus de marges douteuses initiales que les autres sous-groupes histologiques (p :0,0009)

5.3) Récidive métastatique :

Patient/Sexe	Age	Localisation	Breslow	Type de récidive	Délai par rapport l'exérèse chirurgicale	Statut mutationnel	Prise en charge	Etat
2/H	80	Cuir chevelu	8,7mm	d'emblée métastatique : cérébro-méningé et pulmonaire	8mois	muté cKIT L576P non muté BRAF, NRAS	radiothérapie panencéphalique à visée symptomatique	Décédé
5/H	87	Oreille	12mm	d'emblée métastatique pulmonaire	11 mois	non muté BRAF, NRAS, cKIT	symptomatique	Décédé
7/H	70	Oreille	2mm	ganglionnaire cervicale	30mois	non muté BRAF, NRAS, cKIT	Curage ganglionnaire+ radiothérapie aire drainage	Vivant en rémission
9/H	90	Nez	12,5mm	secondairement métastatique pulmonaire et ganglionnaire médiastinal	23mois	non muté BRAF, NRAS, cKIT	Ipilimumab	Vivant
10/H	62	Cuir chevelu	2,2mm	secondairement métastatique au niveau ganglionnaire cervical, hépatique, splénique et osseux	6mois	muté BRAF V600K non muté NRAS, cKIT	Nivolumab	Vivant

Tableau 18 : Résumé des caractéristiques des patients métastatiques dans la série.

Objectif principal : existe-t-il des facteurs cliniques associés au risque invasif ?

1) Analyse univariée des facteurs cliniques

Paramètres	n = 76 (%)	p
Age (années)		
40-60	12	0,27
61-70	18	
71-80	24	
>80	18	
Sexe		
H	36	0,41
F	40	
Phototype		
I	15	0,05
II	35	
III	51	
IV	5	
V	2	
Délai d'évolution des lésions (années)		
0-1	43	0,44
1-5	25	
>5	8	
Surface de la lésion (cm²)		
0-1	23	0,64
1-3	27	
>3	26	
Localisation		
Zone centrale	44	0,007
Zone périphérique	32	

Tableau 19. Facteurs associés au risque invasif : analyse univariée.

En analyse univariée, 2 facteurs étaient associés de manière significative au risque invasif : le groupe phototype III et les MD de la zone périphérique.

2) Analyse multivariée des facteurs cliniques :

En analyse multivariée, seule la zone périphérique est associée à un risque invasif (p : 0,008).

Objectif secondaire : existe-t-il des facteurs associés au risque de récurrence ?

1) Analyse univariée :

Paramètres	Récidives locales n = 7 (%)	p	Récidives métastatiques n=5 (%)	p
Age (années)				
40-60	1	0,85	0	0,6
61-70	1		2	
71-80	2		1	
>80	3		2	
Sexe				
H	3	0,51	5	0,02
F	4			
Délai d'évolution des lésions (années)				
0-1	5	0,3	4	0,4
1-5	1		1	
>5	1		0	
Surface de la lésion (cm²)				
0-1	2	0,8	0	0,003
1-3	2		0	
>3	3		5	
Localisation				
Zone centrale	3	0,2	1	0,03
Zone périphérique	4		4	
Type de chirurgie				
Chirurgie standard	6	0,00006	4	0,03
Histo 3D	1		1	
Sous-groupes histologiques				
Groupe 1 : RGP-RGPdouteux	1	0,02	0	0,01
Groupe 2 : VGP-RGP invasif , Eq VGP	6		5	
Invasif >2mm				
Inflammation sur pièce exérèse				
Groupe 1 : inflammation absente à modérée	7	0,0005	4	0,3
Groupe 2 : inflammation forte	0		1	

Composante desmoplastique	2	0,04	1	0,2
Lésions résiduelles				
Groupe 1 : marges définitives R0	6	0,02	5	0,3
Groupe 2 : marges définitives R1	1		0	
Groupe 3 : marges définitives R0/1	0		0	
Groupe 4 : marges définitives R2	0		0	

Tableau 20. Facteurs associés au risque de récurrence : analyse univariée.

En analyse univariée : les facteurs associés de manière significative à un risque de **récurrence locale** étaient : la chirurgie standard, le sous-groupe histologique 2 (mélanomes avec composante invasive ou microinvasive), une inflammation absente à modérée, l'existence d'une composante desmoplastique, des marges d'exérèse définitives saines.

En analyse univariée : les facteurs associés de manière significative à un risque de **récurrence métastatique** étaient le sexe masculin, une lésion de grande surface >3cm², les lésions de la zone périphérique, la chirurgie standard, le sous-groupe histologique 2.

Le nombre de récurrences (locales et métastatiques) étant trop faible, une **analyse multivariée des facteurs liés au risque de récurrence n'a pu être réalisée.**

Discussion :

Profil des patients :

Le MD représente **95,1% des HNM** opérés au CHU de Bordeaux entre le 1^{er} aout 2009 et le 1^{er} aout 2014.

Le profil des patients de cette cohorte est similaire à celui retrouvé dans la littérature avec une légère **prédominance féminine** et un âge moyen de **71,1 ans**.

Les sujets « jeunes » (40-60) représentaient **18,2%** de l'effectif de la cohorte. Le patient le plus jeune avait 40ans.

La proportion prédominante du métier d'agriculteur (24,6%) et l'association à d'autres cancers UV induits souligne le rôle majeur d'une **exposition solaire chronique** dans le développement d'un MD.

Pratiquement un quart **des MD de cette cohorte (22,3%) étaient des formes récidivées** et avaient déjà eu un traitement antérieur (voire 2 traitements ou plus pour 6,2%) avant la prise en charge chirurgicale au CHU. Ce chiffre illustre bien les difficultés de la prise en charge thérapeutique du MD avec souvent la nécessité **d'associer plusieurs traitements**.

Bien que les données de la littérature soient insuffisantes concernant l'efficacité de la cryothérapie (127)(115), celle-ci est encore utilisée en pratique. 42% des patients préalablement traités avaient reçu de la cryothérapie. Rétrospectivement il est difficile de savoir si celle-ci était réalisée en connaissance du diagnostic de MD ou devant la simple suspicion de lentigo actinique.

La surface moyenne des lésions est supérieure à celle retrouvée dans la littérature : 3,19 cm² vs 17mm (128) et 15mm (49) sans différence entre hommes et femmes. 30% des MD mesuraient plus de 3 cm².

Les « **patients jeunes** » < 60ans avaient des lésions plus petites (< 1cm²) que les « **patients âgés** » et « **très âgés** » (> 3cm²) (p : 0,01).

Ces données sont similaires à celle de Tiodorovic-Zivkovic et coll. (39).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence : les sujets jeunes consultent probablement plus tôt devant l'apparition d'une lésion pigmentée encore de petite taille. A l'inverse il existe un retard diagnostique chez les sujets âgés pour lesquels un MD peut être perçu comme une simple « tache » de vieillesse. D'autre part le diagnostic de MD est plus difficile sur une peau présentant des dommages actiniques.

Concernant la localisation des lésions, contrairement à Lesage et coll. nous n'avons pas étudié la différence de latéralité entre les 2 sexes pouvant suggérer l'impact de l'exposition aux UV en voiture (42).

En revanche, nous avons mis en évidence une différence entre les hommes (oreilles, du nez, du cuir chevelu et des tempes et front) et les femmes (prédominance au niveau malaire).

Une majorité des MD sont situés sur la zone « **centrale** » **chez les femmes et l'atteinte de la zone « périphérique » est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (p : 0,001)**. Ces résultats sont similaires à ceux de Lesage et coll. et s'expliquent par la **photoprotection naturelle des cheveux** qui recouvrent plus la zone périphérique chez les femmes.

Le port de chapeau/casquette chez les hommes, en particulier ceux présentant un début d'alopecie à un âge jeune doit faire partie des conseils de photoprotection donnés en prévention primaire ou secondaire de mélanome.

La zone périphérique : seul facteur associé au risque invasif :

La présence d'une composante invasive et surtout microinvasive est **difficile à déterminer cliniquement**.

Actuellement, il n'existe pas de critères cliniques prédictifs d'une invasion au diagnostic.

Lors de notre pratique courante nous avons l'impression que les MD de **petite surface** (<1cm²) et qui évoluaient **rapidement** chez des sujets **jeunes** étaient plus souvent invasifs que les autres.

Les sujets jeunes présentent effectivement des lésions de plus petite taille, pourtant, elles **ne sont pas plus associées à une invasion au diagnostic** que des lésions de grande taille chez des sujets âgés (p : 0,8).

Concernant les autres critères cliniques recueillis au moment du diagnostic : seulement 34,2% des lésions dite infiltrées au diagnostic clinique étaient invasives à l'histologie (n=26). 65,7% des lésions invasives étaient non infiltrées au diagnostic. D'autre part, 42,8% des lésions inflammatoires à l'examen clinique étaient invasives sur la pièce d'exérèse finale. Ces résultats sont comparables à ceux de O'Donnell et coll. (82).

L'infiltration et le caractère inflammatoire des MD ne sont pas des signes suffisants pour évoquer une invasion.

En revanche, les MD présents sur **la zone périphérique** (front, cuir chevelu, oreille, zone temporo-prétragienne, menton-mandibule et cervicale) **sont associés à un risque invasif au diagnostic** en analyse multivariée (p : 0,008).

Leur pronostic péjoratif a déjà été démontré dans la littérature même après ajustement au Breslow et à la présence d'une ulcération : moins de survie à 5 et 10ans, **risque métastatique plus élevé** (16)(18)(30).

Ce risque métastatique est retrouvé aussi dans notre cohorte (p :0,03) et particulièrement chez les **hommes** (p :0,02).

Ces localisations anatomiques sont à prendre en compte lors du choix de la prise en charge thérapeutique.

En effet même si la biopsie initiale d'un MD en zone périphérique est en faveur d'une lésion *in situ*, celle-ci **méconnait un caractère invasif plus 53,7% des cas.**

Il existe donc un risque que ces lésions présentent une **composante invasive sur la pièce d'exérèse** finale ou un risque d'évolution secondaire vers une **composante invasive si exérèse incomplète.**

La prise en charge thérapeutique pourrait être **adaptée pour les MD en zone périphérique** :

- si invasifs au diagnostic : proposer si possible des marges de 10mm d'emblée ;
- si *in situ* au diagnostic : proposer également des marges de 10mm ou un traitement complémentaire à la chirurgie (radiothérapie) ;

Dans tous les cas une surveillance plus rapprochée : tous les 3 mois les 2 premières années (période la plus à risque de récurrence) puis tous les 6mois pendant 3ans puis une fois par an.

Les MD invasifs : principal facteur associé au risque de récurrence locale et métastatique :

Dans cette étude, le taux de récurrence est bas : **6,2%** dans un délai de 11 mois après exérèse chirurgicale. Il reflète l'efficacité du traitement chirurgical dans la prise en charge des MD. Il est probablement sous-estimé dans notre étude **par une durée de suivi limitée** (2 ans en moyenne).

En raison de ce faible taux de récurrences les résultats statistiques ne représentent qu'une tendance.

Parmi les facteurs cliniques étudiés (âge, sexe, délai d'évolution, surface de la lésion, localisation) : le sexe masculin ($p : 0,02$), des lésions $>3\text{cm}^2$ ($p : 0,003$) et/ou situées en zone périphérique ($p : 0,03$) sont associés à un risque de **récurrence métastatique**.

Le sexe masculin et certaines localisations périphériques comme le cuir chevelu, les oreilles, le cou, les tempes sont déjà décrits comme **facteurs de mauvais pronostic** dans la littérature avec une survie diminuée à 5 et 10 ans et un taux de métastase plus élevé comparé aux autres localisations (16)(20)(23). En revanche, à notre connaissance, aucune étude n'a corrélé la taille de la lésion et le risque métastatique. Les effectifs sont trop faibles pour avoir une puissance statistique suffisante mais l'association de ces facteurs **doit inciter le clinicien à la prudence** au cours du suivi.

Sur le plan thérapeutique, la CCM entraîne moins de récurrences (1,6%) que la chirurgie standard (18,5%) qu'elles soient locales ou métastatiques ($p : 0,00006$ et $p : 0,03$). Ce taux est concordant aux données de la littérature (93)(99).

Sur le plan histologique : une composante inflammatoire absente à modérée et une composante desmoplastique sont associées à une récurrence locale ($p : 0,0005$) et ($p : 0,04$).

La plupart des facteurs histologiques prédictifs de récurrence du MD publiés dans la littérature proviennent **d'études rétrospectives** dont le design n'est pas adapté (129)(130). **Un nombre élevé de mélanocytes** sur les marges d'exérèse est associé à un risque élevé de récurrence (5). En revanche il n'y a pas de données significatives concernant la densité de l'infiltrat

inflammatoire. Dans notre cohorte, et contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature, un fort infiltrat inflammatoire n'est pas associé à un risque de récurrence.

Concernant la composante desmoplastique, notre étude confirme son fort potentiel de récurrence locale.

Tous les patients qui ont présenté une récurrence au cours du suivi avaient une lésion invasive sur la pièce d'exérèse chirurgicale.

Les sous-groupes équivalents VGP, VGP et RGP invasifs sont responsables respectivement de 16,6%, 5,2% et 5,2% des récurrences locales.

Le sous-groupe histologique « invasif » (> 2mm) est responsable **de 100% des récurrences métastatiques** de la cohorte et de **42,8% des récurrences locales** (n=3).

Aucun MD *in situ* n'a donc présenté de récurrence.

La **positivité des marges finales** (sur un mode *in situ*-R1 ou invasif-R2) **n'est pas corrélée au risque de récurrence.**

Au total 20 patients avaient des marges d'exérèse positives après chirurgie (y compris reprise) (17 R1 et 3 R2). Un seul patient a récidivé localement après traitement complémentaire par imiquimod (patient n1).

16 patients R0/1 **après chirurgie initiale** ont eu un traitement alternatif ou une surveillance. Aucun n'a présenté de récurrence. Des marges d'exérèse douteuses ne sont pas corrélées au un risque de récurrence.

En revanche **85,7% des récurrences locales et 100% de récurrences métastatiques concernaient des lésions opérées en marges saines R0 (p : 0,02).**

85% des MD avec récurrence locale (p : 0,00006) et 80% des MD avec récurrence métastatique (p : 0,03) avaient été opérés en chirurgie standard. En pratique moins de 1% des marges sont analysées avec cette technique. Il est donc difficile d'affirmer que les exérèses étaient bien en R0.

Le risque d'évolution d'un MD in situ vers une composante invasive en cas d'exérèse incomplète a été évoqué dans la littérature, de même que la récurrence d'un MD invasif avec un indice de Breslow plus important (87).

Dans notre étude, un seul cas de MD in situ, d'exérèse incomplète, a récidivé sur un mode invasif (indice de Breslow : 0,28).

La question de la radicalité carcinologique dans le MD in situ se pose devant ces résultats puisque les MD qui récidivent sont ceux qui étaient interprétés d'exérèse complète.

Les traitements adjuvants des exérèses incomplètes comme la radiothérapie ou l'imiquimod ont montré leur efficacité dans cette cohorte. Pourtant ils sont peu proposés en pratique et réservés aux MD non accessibles à une reprise chirurgicale. Au-delà de l'étendue du MD ou des localisations périorificielles ils pourraient **être proposés plus systématiquement** chez des sujets âgés et/ou avec comorbidités :

- en traitement alternatif à la chirurgie pour la radiothérapie
- en traitement complémentaire en cas d'exérèse incomplète pour la radiothérapie ou l'imiquimod.

Difficulté anatomopathologiques :

Ce travail a permis de mettre en évidence certaines difficultés auxquelles sont confrontés les anatomopathologistes en routine dans la lecture d'un MD notamment dans **l'interprétation des marges d'exérèse**.

Nous avons identifiés 3 patterns différents pour lesquels il est impossible de trancher entre héliodermie ou lésions résiduelles de MD : **hyperplasie mélanocytaire diffuse et atteinte annexielle débutante, hyperplasie mélanocytaire diffuse et atteinte annexielle focale et hyperplasie mélanocytaire focale avec atteinte annexielle**. L'immunohistochimie et notamment l'utilisation de l'A103 n'apporte pas d'aide au diagnostic dans ces 3 cas de figures. Les autres marqueurs de prolifération mélanocytaire utilisés en routine sont trop peu spécifiques.

L'interprétation de ses marges conditionne la suite de la prise en charge et notamment une reprise chirurgicale le plus souvent en cas de positivité.

Nous avons vu que cette interprétation est l'objet de discordance entre pathologistes dans **19,4%** des cas dans de cette série. La sur-estimation de la positivité des marges a entraîné une reprise chirurgicale dans 3 cas. En revanche les cas de sous-estimation n'ont pas entraîné de récurrence.

La problématique est plus complexe quand les marges sont douteuses. Ce travail nous a permis de mettre en évidence quelles étaient les situations le plus courantes de marges douteuses.

Les marges initiales sont plus douteuses sur des MD situés dans la zone centrale que dans la zone périphérique (p : 0,01) et particulièrement au niveau malaire (70,8%). La région malaire est la sous-unité anatomique la plus grande en surface (après le cuir chevelu). C'est une zone peu convexe, plus exposée aux UV donc présentant plus d'héliodermie.

Les marges initiales sont plus douteuses sur des MD opérés en CMM (p : 0,009). L'interprétation ne pose plus de problème lors des reprises en CMM (avec 5mm supplémentaires). La zone adjacente située à 5mm de la lésion initiale correspond probablement à la zone de jonction entre MD et héliodermie alors que la zone à 10mm est

déjà à distance du MD. Une prise en charge par CMM entraîne **plus de reprises chirurgicales** qu'en chirurgie standard (p :0,006).

Les marges initiales **sont plus douteuses dans les sous-groupes in situ** (RGP in situ et RGP douteux) (p : 0,0009). L'absence de limite nette entre marges saines et marges non saines et due à une certaine continuité entre MD in situ et HPM.

Nous avons vu qu'aucun des MD in situ avec des marges douteuses n'avait récidivé.

Un **double message** ressort de ce résultat : pour les anatomo-pathologistes une interprétation de marges douteuses est tout à fait valable dans un compte rendu histologique de MD. Il s'agit le plus souvent d'un MD in situ qui aura peu de risque de récidiver. Pour les cliniciens : une reprise ne doit pas être systématiquement proposée à la lecture de marges douteuses. Une simple surveillance clinique et dermoscopique peut suffire.

Différents profils selon les sous types histologiques :

L'ensemble de ces points nous ont permis de définir 3 profils différents de MD :

Les MD in situ « indolents » :

Dans cette cohorte, les patients des sous-groupes RGP in situ et RGP douteux n'ont présenté **aucune récurrence** au cours du suivi et ce, **quel que soit le statut des marges d'exérèse**. Ils présentent les mêmes caractéristiques histologiques avec des lésions mal limitées et difficiles à interpréter. En effet la discussion hyperplasie mélanocytaire liée à l'héliodermie versus marges positives est plus fréquente dans le cadre des mélanomes in situ ou invasif douteux qu'en cas de mélanome invasif (< ou > 2mm) pour lesquels les limites sont nettes.

La localisation sur la zone périphérique et particulièrement chez les hommes doit attirer l'attention du pathologiste lors de la lecture pour ne pas méconnaître une micro invasion et

l'attention du clinicien dans son choix thérapeutique qui pourrait être plus « radical » que pour une autre localisation en regard du risque invasif et du risque de récurrence métastatique.

Les MD invasifs « indolents » :

Ce sont les MD RGP invasifs, VGP et équivalent VGP. Leurs marges d'exérèses sont « nettes » dans 95,2% des cas. Ils présentent un risque de 5,2%, 5,2% et 16,6% respectivement de récurrence locale. **Ce risque de récurrence n'est pas corrélé à la positivité des marges d'exérèse.** Des traitements complémentaires peuvent donc être proposés plus systématiquement en cas d'exérèse incomplète avec plus de prudence pour les **MD en zone périphérique et/ou de grande taille >3cm².**

Les MD invasifs « agressifs » :

Il s'agit du groupe invasif (indice de Breslow > 2mm). Histologiquement, leurs marges d'exérèses ne posent pas de problème d'interprétation, elles sont « nettes » **dans 100% des cas.** Le pourcentage de récurrence locale est de 23% et de récurrence métastatique 38,4%. Ce risque de récurrence n'est pas corrélé à la positivité des marges d'exérèse. La prise en charge thérapeutique doit être **conditionnée par l'indice de Breslow**, principal facteur pronostic avec des marges d'exérèse adaptées. L'objectif est la **radicalité carcinologique.**

La surveillance doit être adaptée au stade TNM (référentiel régional, réseau de cancérologie d'Aquitaine 2011) :

- **au stade T1** (Breslow < 1mm) : surveillance clinique semestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie,
- **au stade T2** (Breslow > 1mm) : surveillance clinique trimestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie avec examen complémentaire adapté au cas par cas (échographie ganglionnaire ou scanner TAPC).
- chez les **hommes**, pour des MD de la **zone périphérique** en particulier du cuir chevelu et des oreilles, >3cm², la **surveillance clinique doit être renforcée dès le stade T1** : trimestrielle pendant 5 ans puis annuelle.

Conclusion :

La prise en charge d'un MD est complexe d'un point de vue diagnostique et thérapeutique. L'âge avancé des patients, l'étendue de la lésion et la localisation tête et cou ne permettent pas toujours d'appliquer les recommandations actuelles.

La détermination de profils différents de MD aide à adapter directement le traitement en fonction du risque invasif et du risque de récurrence.

En situation de MD indolent, notamment en zone centrale, l'objectif n'est pas la radicalité carcinologique à tout prix notamment chez des patients âgés avec de nombreuses comorbidités. En revanche l'attitude thérapeutique doit être plus prudente en cas de lésion sur la zone périphérique et/ou $>3\text{cm}^2$.

En situation de MD agressifs, la prise en charge chirurgicale doit être privilégiée au maximum car le pronostic rejoint celui du mélanome en général dépendant de l'indice de Breslow.

Proposition d'algorithme de prise en charge d'un MD selon la localisation, le sous-groupe histologique et les marges d'exérèse.

Diagnostic histologique

Prise en charge thérapeutique

Cas particuliers

Groupes histologiques

Marges d'exérèse

Zone périphérique

Groupe 1= in situ indolents
RGP-RGP invasif douteux

R0

R0/1

R1

Surveillance clinique semestrielle (5ans) puis annuelle

Surveillance clinique semestrielle (5ans) puis annuelle

ou

imiquimod/Radiothérapie

SI R0/1 ou R1 : Proposer imiquimod ou radiothérapie en complément

Groupe 2= invasifs indolents
RGP invasif, VGP, eqVGP

R0

R0/1

R1

Surveillance clinique selon Breslow

Surveillance clinique

ou

imiquimod/Radiothérapie

Reprise chirurgicale

ou

imiquimod/Radiothérapie

Proposer d'emblée imiquimod ou radiothérapie en complément

Reprise chirurgicale+++

Groupe 3= invasifs agressifs
> 2mm

R0

R1

Surveillance clinique +/- TDM TAPC +/- écho

Attention risque M+ même si R0

Reprise chirurgicale++ et surveillance

Surveillance renforcée dès le stade T1 pour les MD de la zone périphérique : trimestrielle pendant 5 ans puis annuelle

Bibliographie

1. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):685-91.
2. J. Hutchinson: Senile freckle with deep staining - a superficial epithelioma of the cheek. *Archives of Surgery, London*, 1892, 3: 159.
3. M. W. Dubreuilh: De la mélanose circonscrite précancéreuse. *Annales de dermatologie et de syphilographie, Paris*, 1912, 3: 129-51, 205-230.
4. Éditorial. Révision de la terminologie dermatologique. *Ann Dermatol Vénéréol* 1990;117:269-76.
5. Gorman M, Khan MAA, Johnson PCD, Hart A, Mathew B. A model for lentigo maligna recurrence using melanocyte count as a predictive marker based upon logistic regression analysis of a blinded retrospective review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2014;67(10):1322-32.
6. Pandit AS, Geiger EJ, Ariyan S, Narayan D, Choi JN. Using topical imiquimod for the management of positive in situ margins after melanoma resection. *Cancer Med.* 2015; 4(4):507-12.
7. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Vol 132, N° 12-C2 -2005.
8. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 1987;116(3):303-10.
9. Weyers W, Bonczkowitz M, Weyers I, Bittinger A, Schill WB. Melanoma in situ versus melanocytic hyperplasia in sun-damaged skin. Assessment of the significance of histopathologic criteria for differential diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 1996;18(6):560-6.
10. Read T, Noonan C, David M, Wagels M, Foote M, Schaidler H, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015.
11. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(21):591-6.
12. Cox NH, Aitchison TC, Sirel JM, MacKie RM. Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. *Scottish Melanoma Group. Br J Cancer.* 1996;73(7):940-4.
13. Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck--a population-based study. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1999;38(8):1069-74.
14. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(6):923-36.

15. Dabouz F, Barbe C, Lesage C, Le Clainche A, Arnoult G, Hibon E, et al. Clinical and histological features of head and neck melanoma: a population-based study in France. *Br J Dermatol.* 2014; 172(3):707-15.
16. Ringborg U, Afzelius LE, Lagerlöf B, Adami HO, Augustsson I, Blomqvist E, et al. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients: a report from the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer.*1993;71(3):751-8.
17. Fisher SR. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope.* 1989;99:822-36.
18. O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, Shannon K, Thompson JF, Milton GW, et al. Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg.* 1991;162(4):310-4.
19. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg.*1970;120(4):425-31.
20. Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: a population-based study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(5):442-7.
21. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical Stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg.*1984;200(6):769-75.
22. Fisher SR. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope.* 1989;99:822-36.
23. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):515-21.
24. Langford FP, Fisher SR, Molter DW, Seigler HF. Lentigo maligna melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope.*1993;103(5):520-4.
25. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):515-21.
26. Daryanani D, Plukker JT, de Jong MA, Haaxma-Reiche H, Nap R, Kuiper H, et al. Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res.* 2005;15(2):119-24.
27. Huismans AM, Haydu LE, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RPM, Spillane AJ, et al. Primary melanoma location on the scalp is an important risk factor for brain metastasis: a study of 1,687 patients with cutaneous head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3985-91.
28. Thörn M, Adami HO, Ringborg U, Bergström R, Krusemo U. The association between anatomic site and survival in malignant melanoma. An analysis of 12,353 cases from the Swedish Cancer Registry. *Eur J Cancer Clin Oncol.*1989;25(3):483-91.
29. Jahn V, Breuninger H, Garbe C, Moehrl M. Melanoma of the ear: prognostic factors and surgical strategies. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):310-8.

30. Wanebo HJ, Cooper PH, Young DV, Harpole DH, Kaiser DL. Prognostic factors in head and neck melanoma. Effect of lesion location. *Cancer*.1988;62(4):831-7.
31. Newell GR, Sider JG, Bergfelt L, Kripke ML. Incidence of cutaneous melanoma in the United States by histology with special reference to the face. *Cancer Res*.1988;48(17):5036-41.
32. Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73(1):75-82.
33. Smalberger GJ, Siegel DM, Khachemoune A. Lentigo maligna. *Dermatol Ther*. 2008;21(6):439-46.
34. Higgins HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol*.2015;73(2):181-90.
35. Little JH, Holt J, Davis N. Changing epidemiology of malignant melanoma in Queensland. *Med J Aust*.1980;1(2):66-9.
36. Mirzoyev SA, Knudson RM, Reed KB, Hou JL, Lohse CM, Frohm ML, et al. Incidence of lentigo maligna in Olmsted County, Minnesota, 1970 to 2007. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):443-8.
37. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnis C, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol*.2003;149 Suppl 66:66-70.
38. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna : prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(3):151-64.
39. Tiodorovic-Zivkovic D, Argenziano G, Lallas A, Thomas L, Ignjatovic A, Rabinovitz H, et al. Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*.2015;72(5):801-8.
40. Foley PA, Marks R, Dorevitch AP. Lentigo maligna is more common on the driver's side. *Arch Dermatol*.1993;129(9):1211-2.
41. Gorman M, Hart A, Mathew B. A Left-Sided Prevalence of Lentigo Maligna: A UK Based Observational Study and Review of the Evidence. *Dermatol Res Pract*.2015:310270.
42. Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage F-X, Bernard P, Grange F. Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol*.2013;133(5):1205-11.
43. Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol*.2007;56(5):768-73.
44. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-47.
45. Holman CD, Mulrone CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *Int J Cancer J Int Cancer*.1980;25(3):317-23.
46. Wayte DM, Helwig EB. Melanotic freckle of Hutchinson. *Cancer*.1968;21(5):893-911.

47. Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):743-8.
48. Lawrence C m., Rahim R, Charlton F, Husain A. Prospective study of formalin-fixed Mohs surgery and haematoxylin and eosin stains with control contralateral biopsies for lentigo maligna: 5-year follow-up results. *Br J Dermatol.*2014;171(2):298-303.
49. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol.*2015; 72(6):1047-53.
50. Rocamora V, Puig L, Romaní J, de Moragas JM. Amelanotic lentigo maligna melanoma: report of a case and review of the literature. *Cutis.*1999;64(1):53-6.
51. Abdulla FR, Kerns MJ, Mutasim DF. Amelanotic lentigo maligna: A report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.*2010;62(5):857-60.
52. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:25-32.
53. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):280-7.
54. Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1212-7.
55. Paraskevas L-R, Halpern AC, Marghoob AA. Utility of the Wood's light: five cases from a pigmented lesion clinic. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):1039-44.
56. Jeneby TT, Chang B, Bucky LP. Ultraviolet-assisted punch biopsy mapping for lentigo maligna melanoma. *Ann Plast Surg.* 2001;46(5):495-9.
57. Robinson JK. Use of digital epiluminescence microscopy to help define the edge of lentigo maligna. *Arch Dermatol.*2004;140(9):1095-100.
58. Tannous ZS, Mihm MC, Flotte TJ, González S. In vivo examination of lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: comparison of in vivo confocal images with histologic sections. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):260-3.
59. De Carvalho N, Farnetani F, Ciardo S, Ruini C, Witkowski AM, Longo C, et al. Reflectance Confocal Microscopy correlates of dermoscopic patterns of facial lesions helps to discriminate lentigo maligna from pigmented non-melanocytic macules. *Br J Dermatol.* 2014; 173(1):128-33.
60. Guitera P, Moloney FJ, Menzies SW, Stretch JR, Quinn MJ, Hong A, et al. Improving management and patient care in lentigo maligna by mapping with in vivo confocal microscopy. *JAMA Dermatol.* 2013;149(6):692-8.
61. Chen C-SJ, Elias M, Busam K, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Multimodal in vivo optical imaging, including confocal microscopy, facilitates presurgical margin mapping for clinically complex lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.*2005;153(5):1031-6.

62. Curiel-Lewandrowski C, Williams CM, Swindells KJ, Tahan SR, Astner S, Frankenthaler RA, et al. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol*. 2004;140(9):1127-32.
63. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1893-904.
64. Guerry D, Synnestvedt M, Elder DE, Schultz D. Lessons from tumor progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol*. 1993;100(3):342S - 345S.
65. Taran JM, Heenan PJ. Clinical and histologic features of level 2 cutaneous malignant melanoma associated with metastasis. *Cancer*. 2001;91(9):1822-5.
66. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(6):1947-55.
67. Aouidad I, Brentano EF, Sei J-F, Clerici T, Zimmermann U, Tchakerian A, et al. Sous évaluation par la biopsie du caractère invasif du mélanome de Dubreuilh : à partir de 92 patients traités chirurgie micrographique (Slow-Mohs) en collerette. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2013;140(12):S425.
68. Iorizzo LJ, Chocron I, Lumbang W, Stasko T. Importance of vertical pathology of debulking specimens during Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and melanoma in situ. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2013;39:365-71.
69. Ackerman AB. Discordance among expert pathologists in diagnosis of melanocytic neoplasms. *Hum Pathol*. 1996;27(11):1115-6.
70. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol*. 1996;27(6):528-31.
71. Florell SR, Boucher KM, Leachman SA, Azmi F, Harris RM, Malone JC, et al. Histopathologic recognition of involved margins of lentigo maligna excised by staged excision: an interobserver comparison study. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):595-604.
72. Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pathol*. 2014;45(2):191-205.
73. Wiltz KL, Qureshi H, Patterson JW, Mayes DC, Wick MR. Immunostaining for MART-1 in the interpretation of problematic intra-epidermal pigmented lesions. *J Cutan Pathol*. 2007;34(8):601-5.
74. Robinson JK. Margin control for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(1):79-85.
75. Bowen AR, Thacker BNP, Goldgar DE, Bowen GM. Immunohistochemical staining with Melan-A of uninvolved sun-damaged skin shows features characteristic of lentigo maligna. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2011;37(5):657-63.
76. Magro CM, Yang S-E, Zippin JH, Zembowicz A. Expression of soluble adenylyl cyclase in lentigo maligna: use of immunohistochemistry with anti-soluble adenylyl cyclase antibody

- (R21) in diagnosis of lentigo maligna and assessment of margins. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(12):1558-64.
77. Magro CM, Crowson AN, Desman G, Zippin JH. Soluble adenylyl cyclase antibody profile as a diagnostic adjunct in the assessment of pigmented lesions. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):335-44.
78. Bastos Junior C de S, Piñeiro-Maceira JM, Moraes FMB de. Desmoplastic melanoma associated with an intraepidermal lentiginous lesion: case report and literature review. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):408-12.
79. Lorcy S, Koeppl M-C, Richard M-A, Grob J-J, Berbis P, Morand J-J. Mélanome desmoplastique : une série de 23 cas dans trois centres des Bouches-du-Rhône. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2014;141(11):656-62.
80. Davis J, Pack GT, Higgins GK. Melanotic freckle of Hutchinson. *Am J Surg.* 1967;113(4):457-63.
81. Michalik EE, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Rapid progression of lentigo maligna to deeply invasive lentigo maligna melanoma. Report of two cases. *Arch Dermatol.* 1983;119(10):831-5.
82. O'Donnell BF, Marsden JR, O'Donnell CA, Sanders DS, Billingham C. Does palpability of primary cutaneous melanoma predict dermal invasion? *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(4):632-7.
83. Fargeas C, Funck-Brentano E, Clerici T, Aouidad I, Sei J-F, Chaussade V, et al. Mélanome de Dubreuilh non invasif sur la biopsie : critères anatomopathologiques en faveur de l'invasion sur la pièce opératoire. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2014;141(12):S255-6.
84. Coleman WP, Davis RS, Reed RJ, Kremenz ET. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980;6(6):476-9.
85. Johnson TM, Smith JW, Nelson BR, Chang A. Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:689-70.
86. Wildemore JK, Schuchter L, Mick R, Synnestvedt M, Elenitsas R, Bedrosian I, et al. Locally recurrent malignant melanoma characteristics and outcomes: a single-institution study. *Ann Plast Surg.* 2001;46(5):488-94.
87. DeBloom JR, Zitelli JA, Brodland DG. The invasive growth potential of residual melanoma and melanoma in situ. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2010;36(8):1251-7.
88. Sasaki Y, Niu C, Makino R, Kudo C, Sun C, Watanabe H, et al. BRAF point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype. *J Invest Dermatol.* 2004;123(1):177-83.
89. Stadelmeyer E, Heitzer E, Resel M, Cerroni L, Wolf P, Dandachi N. The BRAF V600K mutation is more frequent than the BRAF V600E mutation in melanoma in situ of lentigo maligna type. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):548-50.
90. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012;18(12):3242-9.

91. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):20-30.
92. Zalaudek I, Horn M, Richtig E, Hödl S, Kerl H, Smolle J. Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involvement and therapeutic modalities. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):703-8.
93. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):453-9.
94. Moehrle M, Breuninger H, Taïeb A, de Mascarel A, Vergier B. [3D Histology: a protocol of micrographic surgery well fitted for French dermatologists and pathologists]. *Ann Pathol.* 2007;27(2):163-71.
95. Gaudy-Marqueste C, Perchenet A-S, Taséi A-M, Madjlessi N, Magalon G, Richard M-A, et al. The « spaghetti technique »: an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):113-8.
96. Bouzari N, Fisher EJ, McCormack MA, Olbricht S. Limitations of the « spaghetti technique ». *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):323-4.
97. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the « square » procedure. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:758-64.
98. Anderson KW, Baker SR, Lowe L, Su L, Johnson TM. Treatment of head and neck melanoma, lentigo maligna subtype: a practical surgical technique. *Arch Facial Plast Surg.* 2001;3(3):202-6.
99. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2006;32(4):493-504.
100. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, Mirzoyev SA, Lohse CM, Frohm ML, et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2015;41(2):211-8.
101. Panizzon RG. [Roentgen therapy of malignant skin tumors]. *Ther Umsch Rev Thérapeutique.* 1993;50(12):835-40.
102. Fogarty G b., Hong A, Scolyer R a., Lin E, Haydu L, Guitera P, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):52-8.
103. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(7):1019-21.
104. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):1042-6.

105. Hedblad M-A, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.*2012;67(1):60-8.
106. Tsang RW, Liu FF, Wells W, Payne DG. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol.*1994;130(8):1008-12.
107. Christie DR, Tiver KW. Radiotherapy for melanotic freckles. *Australas Radiol.* 1996;40(3):331-3.
108. Read T, Noonan C, David M, Wagels M, Foote M, Schaidler H, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015.
109. Kopf AW, Bart RS, Gladstein AH. Treatment of melanotic freckle with x-rays. *Arch Dermatol.* 1976;112(6):801-7.
110. Rajpar SF, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):653-6.
111. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2000;143(4):843-5.
112. Ly L, Kelly JW, O'Keefe R, Sutton T, Dowling JP, Swain S, et al. Efficacy of imiquimod cream, 5%, for lentigo maligna after complete excision: a study of 43 patients. *Arch Dermatol.* 2011;147(10):1191-5.
113. Gage AA, Meenaghan MA, Natiella JR, Greene GW. Sensitivity of pigmented mucosa and skin to freezing injury. *Cryobiology.*1979;16(4):348-61.
114. Dawber RP, Wilkinson JD. Melanotic freckle of Hutchinson: treatment of macular and nodular phases with cryotherapy. *Br J Dermatol.*1979;101(1):47-9.
115. Burge SM, Dawber RP. Cryotherapy for lentigo maligna. *J Dermatol Surg Oncol.* 1984;10(11):910.
116. Cordel N, Boullie M-C, Joly P. [Cryosurgery: an effective alternative treatment modality for large lentigo maligna]. *Ann Dermatol Vénéréologie.*2004;131(5):488-9.
117. Böhler-Sommeregger K, Schuller-Petrovic S, Knobler R, Neumann PR. Reactive lentiginous hyperpigmentation after cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(4):523-6.
118. Kuflik EG, Gage AA. Cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):75-8.
119. McLeod M, Franca K, Ferris K, Nouri K. Use of carbon dioxide laser to treat lentigo maligna and malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14(6):462.
120. Lee H, Sowerby LJ, Temple CL, Yu E, Moore CC. Carbon dioxide laser treatment for lentigo maligna: a retrospective review comparing 3 different treatment modalities. *Arch Facial Plast Surg.* 2011;13(6):398-403.
121. Kopera D. Treatment of lentigo maligna with the carbon dioxide laser. *Arch Dermatol.* 1995;131(6):735-6.

122. Zalaudek I, Horn M, Richtig E, Hödl S, Kerl H, Smolle J. Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involvement and therapeutic modalities. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):703-8.
123. Niiyama N, Niiyama S, Takasu H, Katsuoka K. Progression of lentigo maligna into lentigo maligna melanoma following laser treatment. *Eur J Dermatol EJD.* 2007;17(3):252-3.
124. Madan V, August PJ. Lentigo maligna--outcomes of treatment with Q-switched Nd:YAG and alexandrite lasers. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2009;35(4):607-11; discussion 611-2.
125. Lee PK, Rosenberg CN, Tsao H, Sober AJ. Failure of Q-switched ruby laser to eradicate atypical-appearing solar lentigo: report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:314-7.
126. Arndt KA. Argon laser treatment of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):953-7.
127. Collins P, Rogers S, Goggin M, Manning W. Cryotherapy for lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(6):433-5.
128. Lawrence CM, Rahim R, Charlton F, Husain A. Prospective study of formalin-fixed Mohs surgery and haematoxylin and eosin stains with control contralateral biopsies for lentigo maligna: 5-year follow-up results. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):298-303.
129. Jessup CJ, Cohen LM. De novo intraepidermal epithelioid melanocytic dysplasia: a review of 263 cases. *J Cutan Pathol.* 2010;37(8):852-9.
130. Larsen TE, Grude TH. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. 2. The relation of cell type, pigmentation, atypia and mitotic count to histological type and prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* 1978;86A(6):513-22.

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Etude rétrospective de 175 mélanomes de Dubreuilh : facteurs associés au risque invasif et au risque de récurrence.

Introduction : Le mélanome de Dubreuilh (MD) apparaît le plus souvent chez des patients âgés sur une peau exposée de façon chronique au soleil. L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence mais pas toujours possible en pratique devant des lésions étendues, certaines localisations (péri-orificielles) et l'âge avancé des patients. Il peut survenir une phase invasive à long terme, modifiant le pronostic. Un des enjeux majeurs dans la prise en charge du MD est de déterminer des facteurs cliniques associés au risque invasif afin d'identifier un groupe de patients « plus à risque ». La deuxième problématique du MD est son potentiel de récurrence exposant à de nombreuses reprises chirurgicales. La prise en charge doit être guidée en fonction du risque de récurrence et de sa corrélation avec des marges d'exérèse incomplète, d'interprétation difficile sur le plan histologique.

Objectif : Déterminer des facteurs cliniques et anatomopathologiques associés au risque invasif et au risque de récurrence.

Méthodes : 175 mélanomes de Dubreuilh opérés au CHU de Bordeaux entre le 1er août 2009 et le 1er août 2014 ont été inclus.

Résultats : La moyenne d'âge était de 71,1 ans (40-101ans). 89 (50,8%) étaient des femmes et 86 (49,1%) étaient des hommes. La durée d'évolution avant prise en charge chirurgicale était de 31 mois.

La surface moyenne des lésions était de 3,19cm² et était significativement plus petite chez les patients jeunes (<60 ans) que chez les patients plus âgés (>71 ans). Les hommes présentaient plus souvent des lésions en « zone périphérique » (cuir chevelu, front, tempes, oreilles et cou) (41,8%) et les femmes plus souvent en « zone centrale » (autres parties du visage) (84,3%) (p : 0,001).

69,2% des patients ont eu une chirurgie micrographique et 30,9% ont été traités par une chirurgie standard. 56,5% étaient in situ (49,14% RGP in situ ; 7,4% RGP invasif douteux) et 43,4% des cas étaient invasifs (21,7% RGP invasifs ; 10,8% VGP ; 3,4% équivalent VGP ; 7,4% invasifs >2mm). La biopsie méconnaissait l'invasion dans plus 53,7% des cas.

Lors de la relecture, l'interprétation des marges d'exérèse initiale était discordante dans 19,4% des cas et en majorité dans les cas de MD in situ (p = 0,009) qui présentaient plus de marges « douteuses » que les MD invasifs. Les marges d'exérèse définitives après reprise chirurgicale, étaient interprétées comme saines dans 79,4% des cas, douteuses dans 9,1% des cas, non saines in situ dans 9,7% des cas et non saines invasives dans 1,7% des cas. Le taux de récurrence était de 6,2% (locales dans 7 cas et métastatiques dans 5 cas). En analyse univariée, le groupe phototype III (0,05) et les MD de la zone périphérique (0,007) étaient associés de manière significative au risque invasif. En analyse multivariée, seule la zone périphérique est associée à un risque invasif (p : 0,008). Concernant le risque de récurrence locale, en analyse univariée, les facteurs associés de manière significative étaient : la chirurgie standard, les mélanomes avec composante invasive, une inflammation absente à modérée, une composante desmoplastique et pour le risque de récurrence métastatique : le sexe masculin, une lésion de surface >3cm², les lésions de la zone périphérique, la chirurgie standard, les mélanomes avec composante invasives. Des marges d'exérèse définitives non saines n'étaient pas associées à un risque de récurrence local ni métastatique.

Discussion : L'ensemble de ces points nous ont permis de définir 3 profils différents de MD :

- les MD in situ « indolents » (RGP et RGP douteux): lésions mal limitées et difficiles à interpréter sur le plan histologique, faible risque de récurrence, quel que soit le statut des marges d'exérèse. La localisation sur la zone périphérique et particulièrement chez les hommes doit attirer l'attention du pathologiste lors de la lecture pour ne pas méconnaître une micro invasion et l'attention du clinicien dans son choix thérapeutique qui pourrait être plus « radical » ;
- les MD invasifs « indolents » : RGP invasifs, VGP et équivalent VGP. Leurs marges d'exérèses sont « nettes » dans 95,2% des cas. Ils présentent un risque de 5,2%, 5,2% et 16,6% respectivement de récurrence locale. Ce risque de récurrence n'est pas corrélé à la positivité des marges d'exérèse. Des traitements complémentaires peuvent donc être proposés plus systématiquement en cas d'exérèse incomplète avec plus de prudence pour les MD en zone périphérique et/ou de lésion >3cm².
- les MD invasifs « agressifs » (indice de Breslow > 2mm). Histologiquement, leurs marges d'exérèses ne posent pas de problème d'interprétation, elles sont « nettes » dans 100% des cas. Le pourcentage de récurrence locale est de 23% et de récurrence métastatique 38,4%. Ce risque de récurrence n'est pas corrélé à la positivité des marges d'exérèse. La prise en charge thérapeutique doit être conditionnée par l'indice de Breslow, principal facteur pronostic avec des marges d'exérèse adaptées. L'objectif est la radicalité carcinologique.

Discipline : Dermatologie-Vénérologie

Mots clés : mélanome de Dubreuilh, chirurgie micrographique de Mohs

UFR des Sciences Médicales

Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX Cedex, France