

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 115

**ETUDE COMPAREE DES TUMEURS
MELANOCYTAIRES CUTANEO-MUQUEUSES CHEZ
L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHEVAL**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 2 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LEGRAND Alizée

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 115

**ETUDE COMPAREE DES TUMEURS
MELANOCYTAIRES CUTANEO-MUQUEUSES CHEZ
L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHEVAL**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 2 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LEGRAND Alizée

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (14-09-2022)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Dr	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGEANTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr	VIGUIER	Eric	Professeur
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Hommages les plus respectueux.

A Madame le Docteur Marion MOSCA,

De VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de m'accompagner dans ce projet de thèse,

Pour votre gentillesse, vos conseils et vos corrections avisées,

Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Didier PIN,

De VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté d'être mon second assesseur de thèse,

Avec toute ma reconnaissance.

Table des matières

TABLE DES ANNEXES	17
LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES TABLEAUX	23
LISTE DES ABREVIATIONS	25
INTRODUCTION	29
PARTIE I : La cellule mélanocytaire	31
I- Origine des mélanocytes.....	31
II- Les différents types de mélanocytes	34
1) <i>Mélanocytes épidermiques</i>	35
2) <i>Mélanocytes folliculaires</i>	36
III- La synthèse de la mélanine	38
1) <i>Biosynthèse et nature des mélanosomes</i>	38
2) <i>Biosynthèse de la mélanine dans les mélanosomes</i>	39
3) <i>Régulation de la mélanogenèse</i>	40
4) <i>Propriétés des mélanines et phototypes humains</i>	41
IV- Le transport des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes	42
1) <i>Transport des mélanosomes</i>	42
2) <i>Transfert des mélanosomes aux kératinocytes</i>	43
PARTIE II : Mélanome chez l'homme	45
I- Epidémiologie et évolution	45
II- Facteurs favorisants.....	45
1) <i>Facteurs génétiques</i>	46
2) <i>Facteurs physiques</i>	47
3) <i>Facteurs environnementaux</i>	47
III- Classification AJCC	48
1) <i>Epaisseur de la tumeur (T)</i>	48
2) <i>Atteinte des ganglions lymphatiques (N)</i>	49
3) <i>Etude des métastases à distance (M)</i>	49

4)	<i>Détermination des stades selon les 3 critères précédents</i>	50
IV-	Classification génomique	50
1)	<i>Mélanome « BRAF »</i>	50
2)	<i>Mélanome « NRAS »</i>	51
3)	<i>Mélanome « NF1 »</i>	51
4)	<i>Mélanome « triple-négatif »</i>	51
V-	Classification clinique.....	51
1)	<i>Mélanome à extension superficielle (ou mélanome superficiel extensif)</i>	51
2)	<i>Mélanome nodulaire</i>	52
3)	<i>Mélanome sur lentigo malin (ou mélanome de Dubreuilh)</i>	52
4)	<i>Mélanome acro-lentigineux</i>	53
5)	<i>Mélanome des muqueuses</i>	54
6)	<i>Mélanome achromique</i>	56
VI-	Qu'est-ce qu'un naevus ?	57
1)	<i>Nævi bénins</i>	57
2)	<i>Nævi à surveiller spécifiquement</i>	58
VII-	Dépistage	60
1)	<i>Dermoscopie digitale</i>	61
2)	<i>MelaFind</i>	62
3)	<i>Intelligence artificielle</i>	63
VIII-	Diagnostic.....	63
1)	<i>Critères ABCDE</i>	64
2)	<i>Méthode de la liste en 7 points</i>	65
IX-	Pathogénie et physiopathologie	66
1)	<i>Evénements cellulaires</i>	66
2)	<i>Evénements moléculaires</i>	67
A/	La voie RAS/MAPK.....	67
i.	Récepteur de l'Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR.....	67
ii.	Proto-oncogène RAS.....	68
iii.	Protéines RAF et voie MAPK/ERK	68
B/	La voie PI3K/AKT.....	69
i.	Protéine PI3K	69
ii.	Protéine AKT	69

iii.	Protéine m-TOR	69
C/	Mutation des gènes de la voie RAS/MAPK dans le mélanome	71
i.	Activation oncogénique de l'EGFR	71
ii.	Mutations de BRAF	71
iii.	Mutations de NRAS	71
iv.	Mutations de MEK	72
X-	Pronostic.....	72
1)	<i>Indice de Breslow</i>	72
2)	<i>Lactate déshydrogénase (LDH)</i>	73
3)	<i>Protéine S100β</i>	74
4)	<i>Autres marqueurs sériques pronostiques moins utilisés</i>	74
5)	<i>Produits tumoraux circulants (CTP)</i>	75
6)	<i>Marqueurs épigénétiques présents dans les tissus</i>	75
XI-	Traitement	76
1)	<i>Choix de l'option thérapeutique en fonction du stade du mélanome</i>	76
2)	<i>Chirurgie</i>	76
3)	<i>Chimiothérapie</i>	77
4)	<i>Radiothérapie</i>	78
A/	Indications	78
B/	Doses	78
C/	Effets secondaires	78
5)	<i>Immunothérapie</i>	79
A/	Inhibiteurs du <i>cytotoxique T lymphocyte antigen-4 (CTLA4)</i> : Ipilimumab.....	79
B/	Inhibiteurs du <i>Programmed death-1/Programmed death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1)</i> :	80
C/	Nivolumab et Pembrolizumab.....	80
D/	Association des immunothérapies	81
E/	Autre stratégie innovante : les virus oncolytiques.....	82
6)	<i>Thérapie ciblée</i>	83
A/	Premier inhibiteur sélectif de BRAF V600 : le Vemurafenib.....	83
B/	Autre inhibiteur de BRAF : le Dabrafenib.....	84
C/	Inhibiteurs de MEK : Trametinib et Cobimetinib	84
D/	Association des inhibiteurs de BRAF et de MEK.....	85
E/	Inhibiteurs de c-KIT : Imatinib, Dasatinib et Nilotinib.....	86
F/	Importance du génotypage des mélanomes pour l'utilisation de la thérapie ciblée	86
7)	<i>Thérapie vaccinale</i>	87
A/	Thérapie vaccinale par injection de LT spécifiques	87

B/ Vaccination anti-tumorale.....	88
i. Vaccination par cellules tumorales	88
ii. Vaccination par protéines de choc thermique	88
iii. Vaccination par peptides antitumoraux.....	88
iv. Vaccination par cellules dendritiques.....	89
8) <i>Thérapies d'avenir</i>	89
A/ Cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).....	89
B/ Nanotechnologies	90
XII- Education thérapeutique et suivi des patients	91
1) <i>Education thérapeutique</i>	91
2) <i>Suivi des patients</i>	91
A/ Surveillance clinique	91
B/ Surveillance par imagerie.....	91
C/ Surveillance dermatologique.....	92
PARTIE III : Mélanome chez le chien.....	93
I- Epidémiologie et évolution	93
II- Facteurs favorisants.....	94
III- Classification TNM.....	94
IV- Clinique.....	95
1) <i>Mélanome cutané</i>	95
2) <i>Mélanome unguéal</i>	96
3) <i>Mélanome buccal</i>	97
V- Diagnostic.....	100
1) <i>Diagnostic clinique et bilan d'extension</i>	100
2) <i>Utilisation de marqueurs d'aide au diagnostic</i>	101
VI- Pathogénie et physiopathologie	101
1) <i>Evènements cellulaires et moléculaires</i>	101
2) <i>Mutations des gènes dans le mélanome canin</i>	102
VII- Pronostic.....	102

1)	<i>Etudes de différents facteurs pronostics</i>	102
	A/ Activité jonctionnelle	102
	B/ Ulcération	103
	C/ Invasión lymphatique	103
	D/ Index mitotique	104
	E/ Degré de pigmentation.....	104
	F/ Atypies nucléaires.....	104
	G/ Utilisation du Ki67.....	105
2)	<i>Etablissement d'une classification pronostique</i>	106
VIII-	Traitement	108
1)	<i>Chirurgie</i>	108
	A/ Généralités	108
	B/ Pronostic.....	108
2)	<i>Radiothérapie</i>	109
	A/ Généralités	109
	B/ Protocoles disponibles	110
	C/ Pronostic	111
3)	<i>Chimiothérapie</i>	111
	A/ Généralités	111
	B/ Pronostic.....	112
4)	<i>Immunothérapie</i>	113
	A/ Utilisation de micro-organismes	113
	B/ Vaccin Oncept Canine Melanoma Vaccine DNA®	115
PARTIE IV : Mélanome chez le cheval		117
I-	Epidémiologie et évolution	117
II-	Facteurs favorisants.....	117
III-	Classifications.....	118
1)	<i>Classification selon le grade</i>	118
2)	<i>Classification clinique</i>	119
	A/ Naevus mélanocytaire	119
	B/ Mélanome cutané	120
	C/ Mélanomatose cutanée.....	120
	D/ Mélanome anaplastique malin	121

IV-	Clinique.....	122
V-	Diagnostic.....	125
VI-	Pathogénie et physiopathologie	125
VII-	Pronostic.....	127
VIII-	Traitement	128
1)	<i>Ne rien faire</i>	128
2)	<i>Chirurgie</i>	128
3)	<i>Chimiothérapie</i>	129
	A/ Injections intratumorales	129
	B/ Utilisation de billes de cisplatine.....	131
4)	<i>Hyperthermie</i>	131
5)	<i>Electrochimiothérapie</i>	132
6)	<i>Radiothérapie</i>	133
7)	<i>Immunothérapie</i>	135
	A/ Utilisation du Bacille Calmette et Guérin	135
	B/ Utilisation des interleukines 12 et 18	135
	C/ Utilisation de la cimétidine.....	136
	D/ Utilisation de micro-organismes	136
	E/ Utilisation du vaccin Oncept	136
PARTIE V : Comparaison des mélanomes chez nos trois espèces d'étude		139
I-	Epidémiologie et évolution	139
II-	Facteurs favorisants.....	139
III-	Classification	139
IV-	Clinique.....	139
V-	Dépistage	140
VI-	Diagnostic.....	140

VII-	Pathogénie et physiopathologie	141
VIII-	Pronostic.....	142
IX-	Traitement	143
1)	<i>Chirurgie</i>	143
2)	<i>Chimiothérapie</i>	143
3)	<i>Radiothérapie</i>	143
4)	<i>Immunothérapie</i>	144
5)	<i>Vaccination</i>	144
	CONCLUSION	145
	BIBLIOGRAPHIE	147
	ANNEXE	157

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Tableau comparatif des mélanomes humain, canin et équin	157
---	-----

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Formation du tube neural et des crêtes neurales lors de l'organogenèse.....	32
Figure 2. Facteurs de transcriptions impliqués dans la migration et la différenciation des crêtes neurales	33
Figure 3. Spécification des mélanocytes à partir des cellules de crête neurale.....	34
Figure 4. Localisation des mélanocytes et grandes fonctions associées	35
Figure 5. Schéma de la structure de l'épiderme	36
Figure 6. Aspect structural d'un mélanocyte épidermique	36
Figure 7. Localisation des mélanocytes folliculaires	37
Figure 8. Biogenèse des mélanosomes.....	37
Figure 9. Observation des différents stades de la biogenèse des mélanosomes par microscopie électronique.....	39
Figure 10. Schéma récapitulatif de la mélanogenèse.....	40
Figure 11. Voie de signalisation du récepteur MC1R	41
Figure 12. Mécanisme de transport des mélanosomes	43
Figure 13. Mécanismes hypothétiques de transfert des mélanosomes aux kératinocytes	43
Figure 14. Autre mécanisme de transfert des mélanosomes aux kératinocytes.....	44
Figure 15. Evolution du nombre de nouveaux cas et du nombre de décès dus au mélanome cutané humain en France.....	45
Figure 16. Détermination de l'épaisseur de Breslow	48
Figure 17. Classification T selon l'AJCC	49
Figure 18. Classification N selon l'AJCC	49
Figure 19. Classification M selon l'AJCC	49
Figure 20. Stades du mélanome cutané humain selon l'AJCC	50
Figure 21. Représentation clinique d'un mélanome à extension superficielle	52
Figure 22. Représentation clinique d'un mélanome nodulaire	52
Figure 23. Représentation dermoscopique d'un mélanome nodulaire	52
Figure 24. Représentation clinique d'un mélanome de Dubreuilh	53
Figure 25. Représentation dermoscopique d'un mélanome de Dubreuilh.....	53
Figure 26. Représentations clinique et dermoscopique d'un mélanome acro-lentigineux au niveau de la plante du pied	54
Figure 27. Représentations clinique et dermoscopique d'un mélanome acro-lentigineux au niveau de l'ongle	54
Figure 28. Classification du mélanome oral humain.....	55
Figure 29. Représentation clinique d'un mélanome oral humain	55
Figure 30. Différences entre mélanome cutané et mélanome muqueux	56

Figure 31. Représentations clinique et dermoscopique d'un mélanome achromique.....	56
Figure 32. Représentations clinique et histologique d'un naevus jonctionnel bénin.....	57
Figure 33. Représentations clinique et histologique d'un naevus mixte bénin.....	57
Figure 34. Représentations clinique et histologique d'un naevus dermique bénin.....	58
Figure 35. Représentations clinique et histologique d'un naevus bleu bénin	58
Figure 36. Représentation clinique d'un naevus congénital	59
Figure 37. Représentation clinique d'un naevus cliniquement atypique	59
Figure 38. Représentations clinique et histologique d'un naevus de Spitz	60
Figure 39. Représentation clinique d'un naevus de Sutton	60
Figure 40. Système de dermoscopie digitale FotoFinder	61
Figure 41. Images dermoscopiques digitales d'un mélanome à un stade précoce	61
Figure 42. Principe de la prise de cliché avec MelaFind	62
Figure 43. Logiciel d'analyse d'une lésion cutanée avec le système MelaFind.....	62
Figure 44. Critères ABC du mélanome cutané humain	64
Figure 45. Mélanome présentant des microstructures caractéristiques de la méthode des 7 points	65
Figure 46. Événements histologiques, cellulaires et moléculaires de la transformation d'un naevus atypique en mélanome	66
Figure 47. Activation de l'EGFR.....	68
Figure 48. Activation de la protéine RAS	68
Figure 49. Schéma simplifié de la voie MAPK/ERK.....	69
Figure 50. Complexes actifs de m-TOR et action sur le cycle cellulaire	70
Figure 51. Schématisation de la voie PI3K/AKT et lien avec la voie RAS/MAPK	70
Figure 52. Mutations activatrices de BRAF intervenant dans le mélanome cutané humain...71	
Figure 53. Principales voies de signalisation altérées dans le mélanome humain	72
Figure 54. Taux de mortalité à 10 ans en fonction de l'épaisseur de la tumeur lors de sa détection.....	73
Figure 55. Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans selon l'indice de Breslow.....	73
Figure 56. Classification des mélanomes selon le système TNM, le niveau de LDH et la survie	73
Figure 57. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome.....	76
Figure 58. Taille des marges d'exérèse en fonction de l'épaisseur de Breslow.....	77
Figure 59. Posologie des agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement du mélanome métastatique.....	77
Figure 60. Lésion de vitiligo autour de métastases cutanées de mélanome chez un patient traité par ipilimumab	80

Figure 61. Mélanome et immunothérapie	81
Figure 62. Mélanome et virus oncolytique	82
Figure 63. Principaux traitements du mélanome cutané humain	87
Figure 64. Stratégie de vaccination antimélanome	87
Figure 65. Principe de la vaccination par cellules dendritiques.....	89
Figure 66. Classification TNM du mélanome canin	94
Figure 67. Représentation macroscopique d'un mélanome cutané canin	95
Figure 68. Représentation cytologique d'un mélanome cutané canin	96
Figure 69. Représentations macroscopique et histopathologique d'un mélanome digité canin	96
Figure 70. Représentation cytologique d'un mélanome digité canin.....	97
Figure 71. Représentation macroscopique d'un mélanome buccal canin.....	98
Figure 72. Représentation cytologique d'un mélanome buccal canin.....	98
Figure 73. Représentation cytologique d'un mélanome buccal achromique canin.....	99
Figure 74. Représentations cytologiques d'un mélanome des lèvres canin bénin et malin.....	99
Figure 75. Comparaison de la présence ou absence d'activité jonctionnelle sur des coupes de mélanome oral canin	103
Figure 76. Comparaison de la présence ou absence d'ulcération sur des coupes de mélanome oral canin.....	103
Figure 77. Représentation de l'invasion lymphatique sur des coupes de mélanome oral canin	104
Figure 78. Représentation de l'atypie nucléaire sur des coupes de mélanome oral canin	105
Figure 79. Comparaison de la morphologie nucléaire et l'immunomarquage au Ki67 sur des coupes de mélanome oral canin.....	106
Figure 80. Volume optimal d'irradiation d'une tumeur mélanocytaire canine.....	109
Figure 81. Mécanisme d'action de micro-organismes en cancérologie	114
Figure 82. Fonctionnement du vaccin Oncept canine melanoma	115
Figure 83. Représentation clinique des grades 1 à 4 du mélanome équin	119
Figure 84. Représentation histologique d'un naevus mélanocytaire.....	120
Figure 85. Représentation histologique d'un mélanome cutané	120
Figure 86. Représentation histologique d'un mélanome anaplastique malin.....	121
Figure 87. Classification des mélanomes équins	122
Figure 88. Proportion d'apparition de mélanome chez des chevaux gris selon la localisation	123
Figure 89. Représentation clinique de mélanome du prépuce/pénis chez un cheval gris	123

Figure 90. Représentation clinique de métastases de mélanome équin.....	124
Figure 91. Association du génotype, du phénotype et du risque de mélanome équin	126
Figure 92. Rôle de la signalisation de STX17 et MC1R dans la formation d'un mélanome chez le cheval.....	127
Figure 93. Etude du grade de mélanome en fonction de l'âge du cheval.....	128
Figure 94. Mélanome périnéal traité par chirurgie et laser.....	129
Figure 95. Injection intratumorale de cisplatine chez un cheval gris présentant un mélanome anal	130
Figure 96. Bille de cisplatine.....	131
Figure 97. Traitement d'un mélanome équin par hyperthermie avec le système Thermofield	132
Figure 98. Représentation des électrodes utilisées lors d'électrochimiothérapie chez le cheval.....	132
Figure 99. Evolution clinique d'un mélanome labial traité par électrochimiothérapie.....	133
Figure 100. Traitement d'un mélanome préputial par brachythérapie.....	134
Figure 101. Système de curiethérapie Axxent	134
Figure 102. Evolution clinique d'un cheval atteint de mélanome traité avec le vaccin Oncept	137

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Tableau comparatif des mélanocytes folliculaires et épidermiques	37
Tableau II. Phototypes selon la classification de Fitzpatrick.....	42
Tableau III. Rôles joués par le soleil dans le risque d'apparition d'un mélanome cutané humain	47
Tableau IV. Localisation du mélanome muqueux oral humain	54
Tableau V. Comparaison de la toxicité du Vemurafenib et du Dabrafenib.....	84
Tableau VI. Etude de l'association du Dabrafenib et du Trametinib	85
Tableau VII. Modalités de surveillance après exérèse d'un mélanome primitif.....	91
Tableau VIII. Modalités de surveillance dermatologique	92
Tableau IX. Fréquence d'apparition d'un mélanome buccal canin en fonction de la localisation	97
Tableau X. Recommandations pronostiques du mélanome canin selon l'ACVP.....	107
Tableau XI. Indications de la radiothérapie dans le traitement du mélanome canin.....	110
Tableau XII. Protocoles de radiothérapie utilisés dans le traitement du mélanome oral canin	111
Tableau XIII. Résultats de l'utilisation de différents traitements dans le traitement du mélanome canin	113
Tableau XIV. Classification clinique selon le grade pour le mélanome équin.....	118

LISTE DES ABREVIATIONS

ACVP : American College of Veterinary Pathologists
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
BCG : Bacille Calmette et Guérin
BRM : Modificateur de la Réponse Biologique
CAR : Récepteur Antigénique Chimérique
CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique
CCN : Cellules de la Crête Neurale
CNN : Convolutional Neural Network
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRP : protéine C réactive
CTLA4 : Cytotoxique T Lymphocyte Antigen-4
CTP : Produits Tumoraux Circulants
CTV : Volume Tumoral Clinique
DCT : dopachrome tautomérase
DHI : 5,6-DiHydroxyIndole
DHICA : DiHydroxyIndole-2-CArboxylique
ECT : électrochimiothérapie
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicine Agency
EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
FDA : Food and Drug Administration
FNA : aspiration à l'aiguille fine
GDP : Guanosine Di-Phosphate
GM-CSF : Granulocyte–Macrocyte Colony–Stimulating Factor
GMTV : cellules tumorales génétiquement modifiée
GTP : Guanosine Tri-Phosphate
GTV : volume tumoral brut
HDAC8 : histone désacétylase 8
HLA : antigène leucocytaire humain
IA : Intelligence Artificielle
ICP : Inhibiteurs de Check-Point immunologiques

IGF1R : Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IL : interleukine
LDH : lactate deshydrogénase
LT : Lymphocytes T
MAGE-A1 : Melanoma-Associated Antigen-A1
MC : Mélanome Cutané
MC1R : récepteur de la mélanocortine 1
MED : Mélanome des Extrémités Digitées
MIA : protéine à activité inhibitrice du mélanome
MITF : Microphthalmia-Associated Transcription Factor
MM : Mélanome Muqueux
MST : Temps de Survie Médian
MTIC : 5-[3-méthyltriazén-1-yl] imidazole-4-carboxamide
m-TOR : mammalian Target Of Rapamycin
NGF : Nerve Growth Factor
PD1 : Programmed death-1
PDK1 : Phosphatidylinositol 3-Dependent Kinase 1
PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1
PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase
PIP2 : phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PIP3 : phosphatidylinositol-3,4,5-biphosphate
POMC : pro-opiomélanocortine
PTEN : Phosphatase and Tensin homologue gene
PTP : Protein Tyrosine Phosphatase
PTV : planification du volume tumoral
RACK1 : récepteur de la kinase C activée 1
RGP : Radial Growth Phase
RR : Risque Relatif
STX17 : gène syntaxine-17
TCGA : The Cancer Genome Atlas
TEM : Transition Epithélio-Mésenchymateuse
TIL : Lymphocytes T infiltrant la tumeur
TNM : Tumeur, Nœuds lymphatiques, Métastase
TRP-2 : Tyrosinase-Related Protéine 2

T-VEC : Talimogène laherparepVEC

UV : Ultraviolets

VGP : Vertical Growth Phase

VHS : Virus Herpès Simplex-1

WSAVA : World Small Animal Veterinary Association

INTRODUCTION

De manière générale, il est rapporté que près de 4 millions de personnes en France sont atteintes de cancer aujourd'hui. Les données sur l'année 2018 décrivent environ 400 000 nouveaux cas, et près des 160 000 décès, tous cancers confondus (Ligue contre le cancer, 2021). Chez nos animaux domestiques, 1 chien sur 4 développera un cancer au cours de sa vie. Ces chiffres sont bien différents chez le cheval car selon une étude française datant de 1990, on estime à 8.84% la prévalence chez cette espèce, toutes tumeurs confondues. Le cancer est donc fréquent et en perpétuelle évolution. Les études ne cessent de se développer.

Le mélanome est une forme de cancer cutané, résultant de la prolifération incontrôlée des mélanocytes. Chez l'homme, le mélanome représente environ 10% des cancers de la peau et est à l'origine de 80% des décès dus à un cancer cutané. Il peut se développer à différents endroits du corps tels que la peau (localisation la plus fréquente), les muqueuses, la rétine ou les ongles. Le facteur favorisant serait une exposition prolongée aux rayonnements ultraviolets. Différentes méthodes de dépistage ont été développées pour un diagnostic le plus précoce possible et un suivi des populations les plus à risque est primordial. L'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années, ce qui place ce cancer au cœur des préoccupations actuelles de santé publique (Longvert et al., 2019).

Chez le chien, le mélanome représente environ 7% des dermatoses néoplasiques. Il peut se développer au niveau de la peau, des extrémités digitées, des yeux ou des muqueuses (localisation la plus fréquente, notamment au niveau de la muqueuse orale). L'étiologie du mélanome reste mal connue chez cette espèce, mais un facteur génétique est fortement suspecté, certaines races étant prédisposées à ce type de cancer. Les rayonnements ultraviolets sont moins susceptibles d'être un agent causal car le chien possède des poils protégeant sa peau du soleil. Le diagnostic se faisant assez tard, le pronostic est en général sombre, ceci étant dépendant de la localisation de la tumeur. On trouve aussi des mélanocytomes, tumeurs mélanocytaires bénignes, notamment au niveau cutané (Nishiya et al., 2016).

Enfin, le mélanome représente 18% des tumeurs cutanées chez le cheval, et entre 2 et 34% des tumeurs de manière générale. On le retrouve au niveau de la peau (localisation principale), des tissus mous et de la cavité orale. On note une forte prédisposition des chevaux gris âgés de plus de 12 ans. La cause des mélanomes chez le cheval est inconnue. Environ 95% des mélanomes sont bénins au moment du diagnostic, la plupart des chevaux décèdent alors indépendamment de la maladie, mais tout de même porteurs (Knottenbelt et al., 2015).

L'objectif de ce travail est de rassembler les connaissances disponibles en médecine humaine et vétérinaire concernant les tumeurs mélanocytaires cutané-muqueuses. Dans un premier temps, nous étudierons l'origine embryonnaire et les particularités histologiques et fonctionnelles de la cellule mélanocytaire. Dans un second temps, nous décrirons les aspects épidémiologiques, diagnostics, cliniques et pronostiques, ainsi que les différents traitements décrits pour le mélanome de l'homme, du chien et du cheval. Enfin, nous procéderons à la comparaison de ces données.

PARTIE I : La cellule mélanocytaire

I- Origine des mélanocytes

Les cellules mélanocytaires, ou mélanocytes sont des cellules dendritiques pigmentaires impliquées dans la production de mélanine chez de nombreuses espèces animales dont l'homme. Elles résultent de la migration précoce de cellules de la crête neurale durant le développement embryonnaire. Les précurseurs des mélanocytes sont appelés les mélanoblastes. (Heux, 2017)

Les animaux pluricellulaires (métazoaires) sont pour la plupart des triblastiques. Leurs embryons sont donc constitués de 3 feuillets de cellules concentriques appelés, de l'extérieur vers l'intérieur : ectoderme, mésoderme, endoderme. Les feuillets embryonnaires se mettent en place grâce à des migrations cellulaires qui ont lieu au stade gastrula.

Nous allons ici nous intéresser à l'ectoderme. Ce feuillet donnera l'épiderme de l'embryon ainsi que son système nerveux au cours de l'organogenèse.

Le neuroectoderme (composé de neuroblastes) est la partie de l'ectoderme à l'origine du système nerveux. Ce système nerveux se compose d'une partie dite centrale (cerveau et moelle épinière) et d'une partie périphérique (tous les nerfs et les ganglions). La partie centrale est essentiellement formée à partir d'une structure embryonnaire appelée « tube neural » et la partie périphérique à partir de structures embryonnaires appelées « crêtes neurales ». (Proust, 2014)

La neurulation est la mise en place du tube neural, en position dorsale, orienté selon l'axe antéro-postérieur. Ce tube neural se régionalisera ensuite en cerveau et moelle épinière (système nerveux central). (Proust, 2014)

Deux bourrelets neuraux symétriques sur le dos de l'embryon qui a fini sa gastrulation se mettent en place, puis se rapprochent l'un de l'autre. L'espace entre ceux-ci est appelé gouttière neurale. Parallèlement à cela, l'embryon s'allonge selon l'axe antéro-postérieur. Les deux bourrelets se rejoignent : le tube neural se forme et entre dans l'embryon. Ce tube se forme par constriction de la ceinture d'adhérence (resserrement des filaments d'actine) à l'extrémité apicale des cellules ectodermiques. (Figure 1.) (Labonne, 2002 et Proust, 2014)

En même temps que se forme le tube neural, deux petits massifs de cellules entrent dans l'embryon de part et d'autre de ce tube. Ils sont appelés les crêtes neurales. (Proust, 2014)

La prolifération et la migration des cellules de la crête neurale (CCN) sont sous le contrôle du facteur de croissance neuronal (NGF : Nerve Growth Factor). (Proust, 2014)

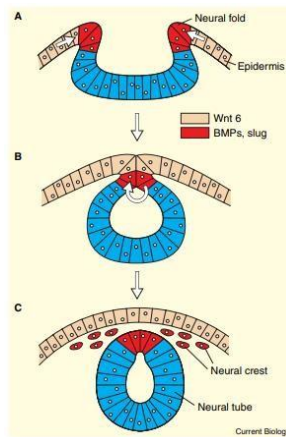


Figure 1. Formation du tube neural et des crêtes neurales lors de l'organogenèse (Labonne, 2002)

Les cellules mélanocytaires dérivent des CCN lors de l'embryogenèse. Deux voies de migration sont décrites pour les CCN après leur prolifération : la voie dorso-ventrale à l'origine des cellules du système nerveux périphérique et la voie dorso-latérale à l'origine des mélanocytes.

Pour se désolidariser de l'ectoderme et de l'épithélium du tube neural et migrer à travers l'organisme, les CCN passent par une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) : c'est la phase de délamination (Duband, 2000). Des réarrangements cellulaires et moléculaires ont lieu, contrôlés par des facteurs de transcription répertoriés dans le schéma ci-dessous (Figure 2) (Sauka-Spengler et al., 2008). Les modifications ayant lieu sont principalement une régulation de l'activité des intégrines, un remodelage de la matrice extracellulaire, une modification des adhésions exprimées à la surface des CCN ainsi que des remodelages des interactions cellulaires. Tout ceci permet l'enclenchement des processus de migration. (Domingues et al., 2013)

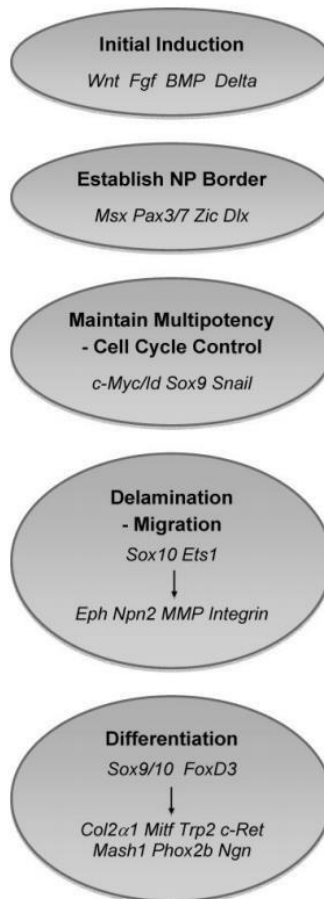


Figure 2. Facteurs de transcriptions impliqués dans la migration et la différenciation des crêtes neurales (Sauka-Spengler et al., 2008)

Suite à cette TEM, les CCN se spécifient en mélanoblastes fondateurs. Ceux-ci prolifèrent au niveau de la zone de transit de migration (MSA : migrating staging area). Continuant leur prolifération, les mélanoblastes précurseurs commencent leur migration entre les somites et l'ectoderme selon un gradient temporel rostro-caudal. Une partie des mélanoblastes migrants commence à franchir la lame basale séparant le derme de l'épiderme, tandis que l'autre partie continue à migrer dorso-latéralement dans le derme jusqu'à un stade plus avancé, tout en continuant à franchir la basale.

À la naissance des souris, les mélanocytes sont principalement présents dans l'épiderme des zones folliculaires et interfolliculaires. Ils disparaissent ensuite pour ne laisser place qu'aux mélanocytes folliculaires.

Les CCN migrant le long de la voie dorso-latérale se différencient en mélanocytes de la première vague.

Les CCN migrant le long de la voie dorso-ventrale génèrent les précurseurs des cellules de Schwann migrant le long des nerfs périphériques qui innervent la peau. Certaines de ces cellules se détachent des nerfs pour générer des mélanocytes de la deuxième vague. (Figure 3.) (Domingues et al., 2013)

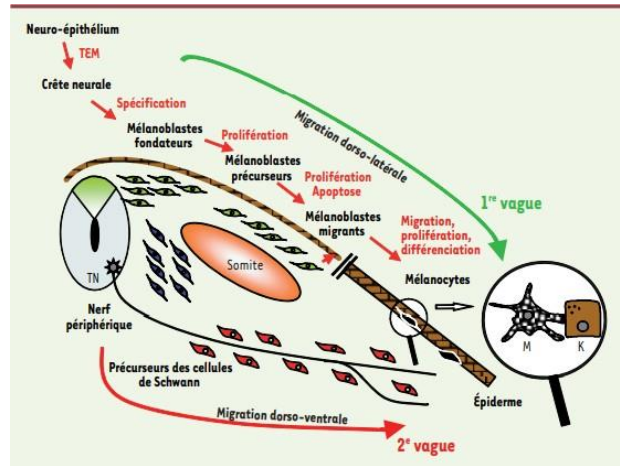


Figure 3. Spécification des mélanocytes à partir des cellules de crête neurale (Domingues et al., 2013)

II- Les différents types de mélanocytes

Il existe 2 types de mélanocytes :

- Les mélanocytes provenant de la crête neurale (mélanocytes périphériques) dont nous avons décrit le processus de différenciation précédemment et qui vont nous intéresser dans cette thèse. Ceux-ci se retrouvent à différents endroits du corps (cochlée, poumons, tissus adipeux, épiderme, cœur...).
- L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), couche unique de cellules mélanocytaires (mélanocytes centraux) située derrière la rétine dérivant de la partie externe de la cupule optique. Il assure la régénération permanente de la photosensibilité des photorécepteurs en transférant l'oxygène de la choroïde jusqu'aux photorécepteurs et en éliminant les déchets (Plonka et al., 2009). L'origine embryonnaire de ces mélanocytes est différente des mélanocytes périphériques : les mélanocytes centraux proviennent directement du neuroectoderme. (Mouriaux et al., 2005)

Les localisations des mélanocytes dans le corps ainsi que leurs grandes fonctions sont résumées dans le schéma ci-dessous. (Figure 4.) (Plonka et al., 2009)

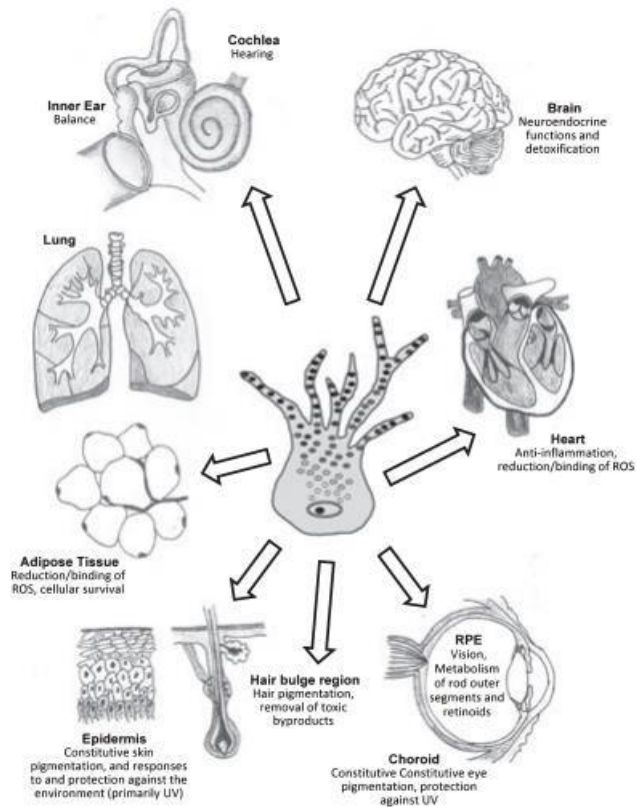


Figure 4. Localisation des mélanocytes et grandes fonctions associées (Plonka et al., 2009)

Nous allons maintenant nous intéresser spécifiquement aux mélanocytes de la peau. Ceux-ci se situent à deux endroits principaux :

- Au niveau de l'épiderme : on parle de mélanocytes épidermiques. Ils sont responsables de la pigmentation de la peau
- Au niveau du follicule pileux : on parle de mélanocytes folliculaires. Ils sont responsables de la pigmentation des poils et des cheveux

1) Mélanocytes épidermiques

Ils sont situés dans la couche basale de l'épiderme où ils sont en relation étroite avec les kératinocytes. Ces 2 types de cellules forment les unités épidermiques de mélanisation : un mélanocyte transfère la mélanine produite via des mélanosomes à 30 à 40 kératinocytes qui lui sont associés (Figure 5.) Les mélanocytes épidermiques sont dispersés de façon régulière, parmi les kératinocytes basaux de l'épiderme selon un ratio de 1:10 (Cichorek et al., 2013). On en retrouve également au niveau des jonctions cutanéomuqueuses et des muqueuses.

Les mélanocytes sont des petites cellules dendritiques mesurant entre 15 et 20µm (Martinez de Merlo, 2019). Leur noyau est bien arrondi avec une chromatine fine et un nucléole bien visible. Le cytoplasme est abondant, présentant des expansions cytoplasmiques. Il contient des granules ovoïdes caractéristiques nommés mélanosomes. Ces mélanosomes synthétisent la mélanine qui sera ensuite transférée aux kératinocytes. Les mélanocytes ne présentent pas de tonofilament ni de desmosomes. (Figure 6.) (Stevens et al., 1992)

La taille des mélanosomes synthétisés est plus petite que celle des mélanosomes folliculaires. Les mélanosomes de grande taille sont isolés alors que les mélanosomes de petite taille se groupent en paquet. L'activité des mélanocytes est continue. (Ortonne et al., 1981)

La population mélanocytaire épidermique est constante au cours de la vie, il est rare d'observer des mitoses mélanocytaires en l'absence de stimuli extérieurs. (Ortonne et al., 1981)

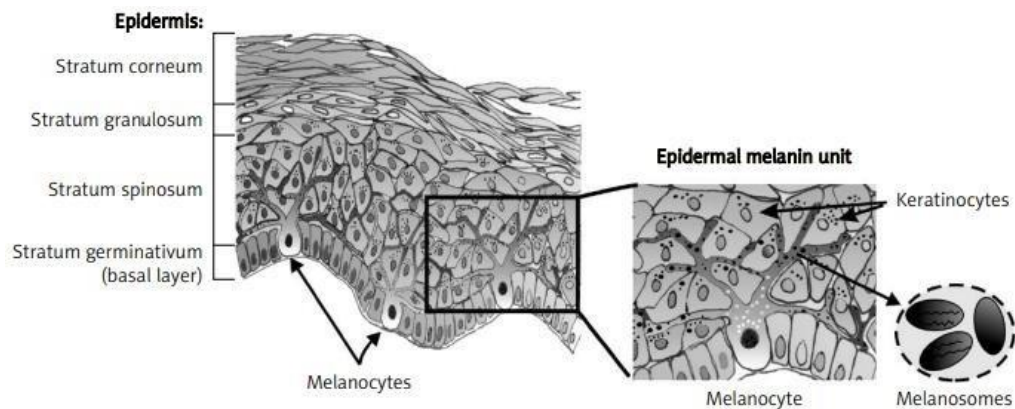


Figure 5. Schéma de la structure de l'épiderme (Cichorek et al., 2013)

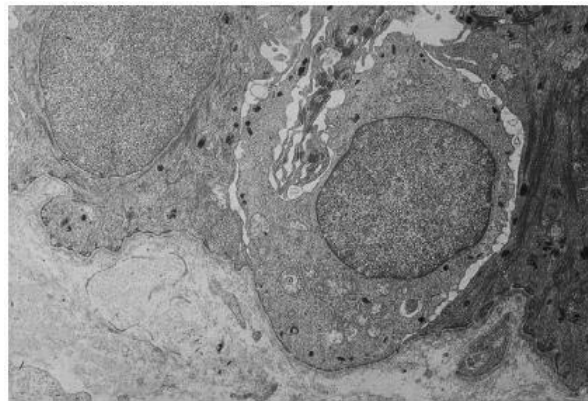


Figure 6. Aspect structural d'un mélanocyte épidermique (Passeron et al., 2005)

2) Mélanocytes folliculaires

Ils sont situés dans la partie supérieure du bulbe pileux au contact du sommet de la papille dermique de chaque follicule pileux ainsi que dans l'infundibulum (Figure 7.) On retrouve les unités épidermiques de mélanisation mais réparties de façon irrégulière. Le ratio mélanocytes/kératinocytes est de 1 pour 5, ceci étant plus dense que dans l'épiderme. (Cichorek et al., 2013)

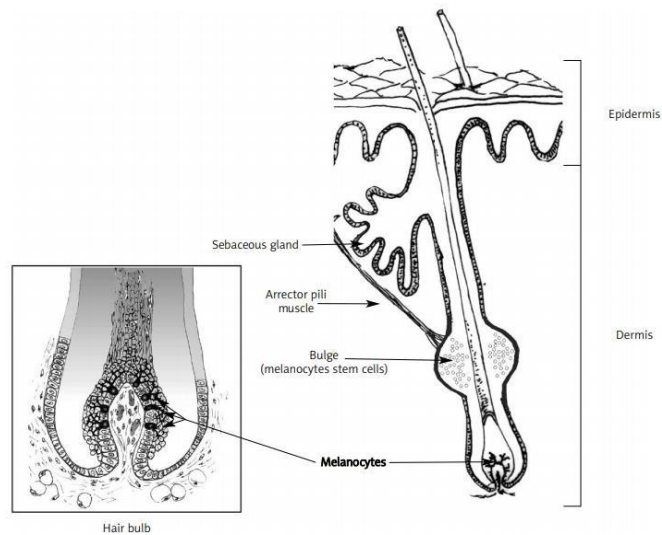


Figure 7. Localisation des mélanocytes folliculaires (Cichorek et al., 2013)

Les mélanosomes synthétisés sont plus gros que ceux synthétisés par les mélanocytes épidermiques. Ils sont donc répartis isolément car le mode de répartition est conditionné par la taille des mélanosomes. (Ortonne et al., 1981)

L'activité des mélanocytes folliculaires est discontinue, rythmée par le cycle pileux. Ils synthétisent les pigments seulement de l'anagène III à l'anagène VI. (Ortonne et al., 1981)

La population mélanocytaire folliculaire est renouvelée à chaque cycle folliculaire. (Ortonne et al., 1981)

Tableau I. Tableau comparatif des mélanocytes folliculaire et épidermique (Ortonne et al., 1981)

	Epiderme	Follicules pileux
Localisation	Distribution régulière le long de l'assise basale	<i>Infundibulum</i> - Sommet papille dermique
Activité mélanogénique	Continue	Cyclique. Uniquement pendant l'Anagène III à VI
Morphologie des mélanocytes	Fixe en l'absence de stimulus externe	Variable avec le cycle pileux
Taille des mélanosomes produits	Variable selon le contexte racial	Toujours supérieure à celle des mélanosomes épidermiques (1,1 à 1,3 × 0,5 à 0,7 μm)
Mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes	Isolés ou groupés selon le contexte racial	Toujours isolés quelque soit le contexte racial
Turn-over de la population mélanocytaire ..	Faible - Mitoses rares	Disparition des mélanocytes pendant les phases télogène et catagène. Renouvellement cyclique (mitoses) à partir d'un réservoir bulbaire

Toutes ces données viennent de données humaines. Nous n'observons pas de différences avec les autres espèces à l'étude dans cette thèse (chien et cheval).

III- La synthèse de la mélanine

Les mélanocytes contiennent des organites sub-cellulaires, les mélanosomes, apparentés aux lysosomes. Ces mélanosomes sont le lieu de synthèse et de stockage de la mélanine et participent au transfert de la mélanine aux kératinocytes adjacents.

1) Biosynthèse et nature des mélanosomes

La biosynthèse des mélanosomes se déroule en 4 étapes (Figure 8.)

Le stade I est caractérisé par une vésicule sphérique incolore correspondant à un endosome commun à la voie d'endocytose et à la biogenèse des mélanosomes. (Delevoye et al., 2011)

Au stade II, la vésicule s'allonge et des fibres protéiques de nature amyloïde apparaissent. Ces fibres, composées principalement d'une protéine transmembranaire nommée Pmel 17 servent de support physique à la mélanine et lui permettent de polymériser. Une glycoprotéine nommée MART-1 régule la formation de ces fibres. (Delevoye et al., 2011)

Durant ces 2 premiers stades, on parle de pré-mélanosome.

Au stade III, le mélanosome prend une forme ellipsoïdale. Les enzymes de la mélanogénèse (tyrosinase et Tyrp1) sont adressées aux mélanosomes en cours de maturation. La synthèse de la mélanine commence donnant ainsi une couleur brune au mélanosome. (Cichorek et al., 2013, et Delevoye et al., 2011)

Au stade IV, les fibrilles matricielles sont couvertes par la mélanine polymérisée donnant ainsi une couleur brun foncé à noir au mélanosome mature. (Figure 9.) (Cichorek et al., 2013, et Delevoye et al., 2011)

Ces mélanosomes transitent ensuite grâce à un réseau de microtubules jusqu'aux dendrites de la cellule puis sont transférés aux kératinocytes.

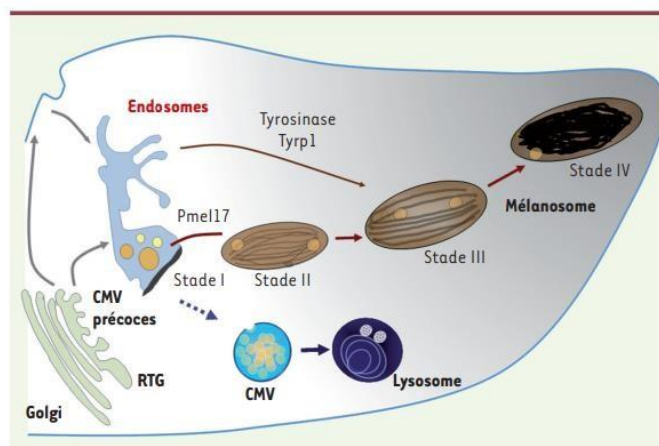


Figure 8. Biogenèse des mélanosomes (Delevoye et al., 2011)

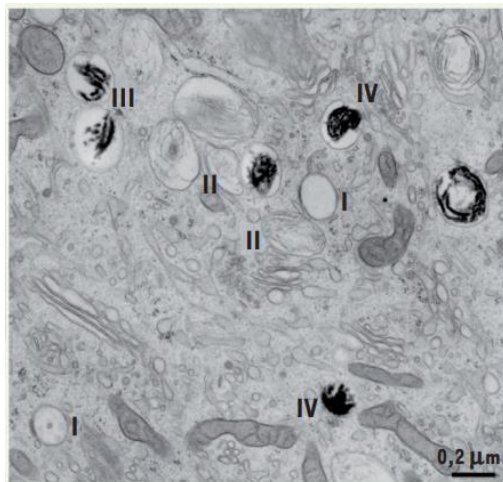


Figure 9. Observation des différents stades de la biogenèse des mélanosomes par microscopie électronique (Delevoye et al., 2011)

2) Biosynthèse de la mélanine dans les mélanosomes

Les mélanosomes produisent deux types de mélanine : l'eumélanine (brun-noir) et la phéomélanine (jaune-rouge). Il existe donc 2 types de mélanosome : les eumélanosomes et les phéomélanosomes. Les eumélanosomes sont plutôt de forme elliptique alors que les phéomélanosomes sont plutôt de forme ovale. Un mélanocyte peut contenir les 2 types de mélanosomes.

Pour les 2 types de mélanines, les premières étapes de synthèse sont les mêmes. La tyrosinase provoque l'hydroxylation de la tyrosine et L-DOPA, rapidement oxydée en DOPAquinone, précurseur commun des 2 pigments. (Cichorek et al., 2013)

En présence de cystéine, la DOPAquinone réagit avec celle-ci pour donner des 3- ou 5-cystéinylDOPA. Ces composés s'oxydent et polymérisent ensuite pour donner la phéomélanine de couleur jaune-rouge. (Cichorek et al., 2013)

En l'absence de cystéine, la DOPAquinone subit spontanément une cyclisation pour former le DOPAchrome. Ce dernier perd un acide carboxylique pour donner du 5,6-DiHydroxyIndole (DHI) qui va s'oxyder et polymériser pour donner la DHI-mélanine insoluble. Si la TRP-2 (Tyrosinase-Related Protéine 2) est présente, le DOPAchrome donne l'acide 5,6-DiHydroxyIndole-2-Carboxylique (DHICA). La TRP-1 catalysera d'autres étapes permettant l'obtention de la DHICA-mélanine soluble. DHI-mélanine et DHICA-mélanine représentent l'eumélanine de couleur brun-noir. (Cichorek et al., 2013)

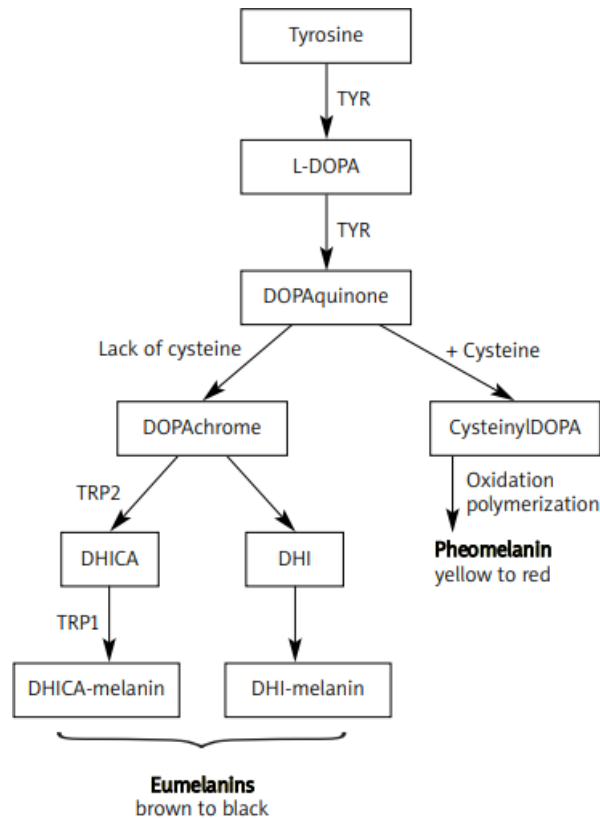


Figure 10. Schéma récapitulatif de la mélanogénèse (Cichorek et al., 2013)

3) Régulation de la mélanogénèse

La mélanogénèse est régulée par une hormone, l' α -MSH et son récepteur : le récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R) couplé aux protéines G. Cette hormone dérive du pro-opiomélanocortine (POMC) par clivage protéolytique. Elle se lie au MC1R, qui induit l'activation de l'adénylylcyclase, puis la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc conduit à la phosphorylation des facteurs de transcription CREB, qui stimulent l'activation du promoteur MITF-M. (Wolf Horrell et al., 2016)

Plusieurs facteurs de transcription sont impliqués dans la régulation du promoteur MITF-M comme par exemple le boxgène apparié 3 (PAX3), la protéine de liaison à l'élément sensible à l'AMPc (CREB) ou encore SRY. (Levy et al., 2006).

Cette activation de MITF provoque des changements au niveau de l'ADN permettant l'expression d'enzymes telles que la tyrosinase et la dopachrome tautomérase (DCT) impliquées dans la biosynthèse de la mélanine. (Figure 11.) (Wolf Horrell et al., 2016)

L' α -MSH stimule donc sélectivement la synthèse d'eumélanine.

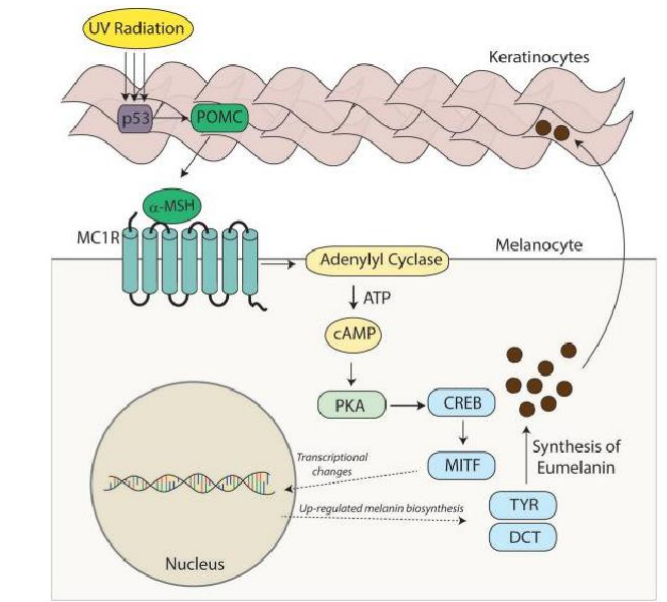


Figure 11. Voie de signalisation du récepteur MC1R (Wolf Horrell et al., 2016)

Une autre protéine est capable de se fixer sur le récepteur MC1R et y exercer un rôle antagoniste : il s'agit d'ASP (ASIP chez l'homme), codée par le locus *agouti*. Elle entre alors en compétition avec α-MSH et favorise la synthèse de phéomélanine. (Nasti et al., 2015)

Chez l'homme, il semble que le phénotype roux soit associé à des mutations du récepteur MC1R, qui entraînent une diminution de l'affinité pour l'α-MSH. Par ailleurs, un autre variant du MC1R a été associé à une susceptibilité au mélanome malin sporadique, mais cette relation semble indépendante du phototype. (Bertolotto et al., 2001)

Le facteur extrinsèque le plus important dans la régulation de la mélanogenèse est représenté par les rayonnements ultraviolets (UV). En effet, ceux-ci activent la protéine p53 provoquant une augmentation de la production de POMC et ainsi toute la cascade amenant à la synthèse de mélanine. (D'Mello et al., 2016)

4) Propriétés des mélanines et phototypes humains

Les mélanocytes jouent donc un rôle de protection contre les agressions des rayonnements UV.

Cependant, les 2 types de mélanine ont des propriétés différentes face aux UV. Les eumélanines ont un effet photoprotecteur en raison de leur large spectre d'absorption dans l'UV, le visible et l'infrarouge. Les phéomélanines au contraire sont des photosensibilisateurs car les UVA (320-400 nm) induisent des cassures monobrin d'ADN dans des mélanocytes humains en cultures. (Aquaron, 2000) L'eumélanine est ainsi beaucoup plus stable face aux UV que la phéomélanine et présente ainsi une protection environ 1 000 fois supérieure à celle des phéomélanines. (Passeron et al., 2005)

Les mélanines sont capables d'absorber les radiations de basse énergie infra-rouge et les dissipent sous forme de chaleur, participant au phénomène de photoprotection. Elles interviennent aussi dans la chélation des métaux lourds et la fixation et l'élimination des radicaux libres générés par l'oxygène moléculaire et la lumière. (Aquaron, 2000)

La pigmentation mélanique absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Malgré les processus d'absorption, 15 % des UVB parviennent jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50 % des UVA atteignent le derme. Les UVB induisent la formation de dimères dans l'ADN entraînant un vieillissement prématuré des cellules, la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication désordonnées (cancers). (Passeron et al., 2005)

Thomas B. Fitzpatrick a établi en 1975 une classification des différents phototypes humains, basée sur la couleur de peau des personnes à l'étude, ainsi que sur les réponses à l'exposition au soleil (bronzage et brûlure). Ces phototypes sont décrits dans le tableau suivant (Tableau II.) (Sachdeva, 2009, et Eilers, 2013)

Tableau II. Phototypes selon la classification de Fitzpatrick (Eilers, 2013 et Phan, 2011)

Phototype	Morphologie	Réaction
I	Roux, blond pâle	Brûle toujours, ne bronze jamais (brûlure douloureuse à 24h, pas de bronzage à 7j)
II	Blond, yeux clairs, peau claire	Brûle facilement, puis développe un léger bronzage (brûlure douloureuse à 24h, léger bronzage à 7j)
III	Chatain IIIa : yeux clairs IIIb : yeux foncés	Brûle modérément, puis développe un léger bronzage (légère brûlure à 24h, bronzage modéré à 7j)
IV	Brun, yeux foncés, peau mate	Brûle de façon minimale à rarement, puis développe un bronzage (pas de brûlure à 24h, bon bronzage à 7j)
V	Peau mate, yeux et cheveux foncés Asiatique mat, métisse	Ne brûle jamais, développe toujours un bronzage foncé
VI	Noir	Ne brûle jamais, aucun changement notable d'apparence (toujours bronzé)

Les différentes couleurs de peau ne dépendent pas du nombre de mélanocytes, mais du nombre, de la forme, de la taille et de la répartition des mélanosomes. (Flagothier et al., 2005)

Chez les personnes de peau noire, les mélanosomes sont de grande taille (1.3x0.6µm), en grand nombre et présents dans l'ensemble des couches de l'épiderme. Ils sont principalement constitués d'eumélanine. (Aqaron, 2000)

Chez les personnes de peau blanche, les mélanosomes sont de plus petite taille (0.8x0.3 µm) réunis par groupe de 5 à 8 entourés d'une membrane. On trouve des eumélanosomes et des phéomélanosomes qui se retrouvent seulement dans les couches supra-basales et épineuses de l'épiderme (ils sont dégradés et disparaissent au cours de leur migration vers la surface de l'épiderme). (Aqaron, 2000)

IV- Le transport des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes

1) Transport des mélanosomes

En même temps que se déroule la mélanogénèse, les mélanosomes sont transportés vers les dendrites de la cellule mélanocytaire via un système de microtubules et de protéines motrices.

La kinésine permet le transport antérograde des mélanosomes alors que la dynéine permet le transport rétrograde. Le transport sur les fibres d'actine se fait grâce à un complexe composé d'un moteur moléculaire (la myosine Va), une guanosine triphosphatase (Rab27a) et de la mélanophiline. (Figure 12.) (Passeron et al., 2005)

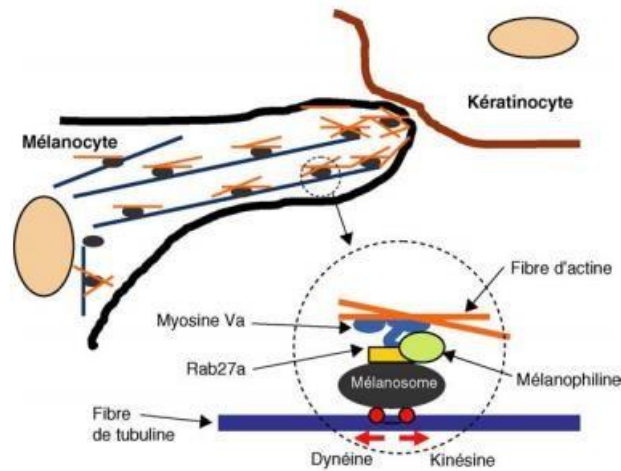


Figure 12. Mécanisme de transport des mélanosomes (Passeron et al., 2005)

2) Transfert des mélanosomes aux kératinocytes

Une fois arrivés à l'extrémité des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes avoisinants. Pour rappel, un mélanocyte transfère ses mélanosomes à une trentaine de kératinocytes avec lesquels il constitue une unité épidermique de mélanisation.

Les mécanismes de transfert des kératinocytes restent mal connus. Quatre hypothèses sont tout de même déterminées et résumées dans le schéma suivant. (Figure 13.) (Wu et al., 2014)

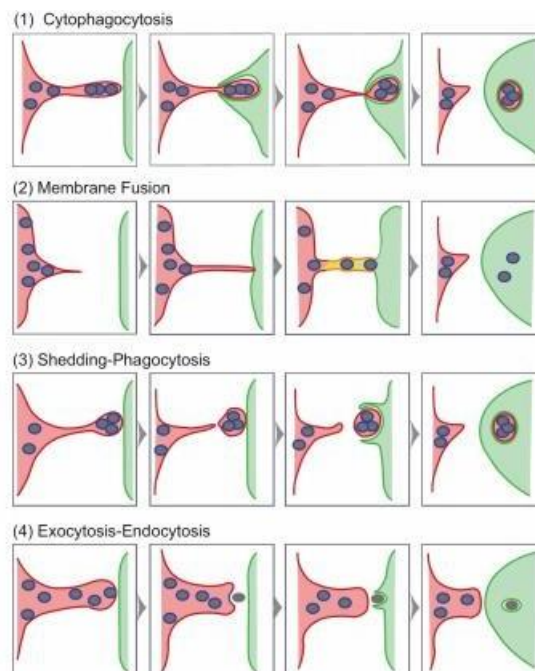


Figure 13. Mécanismes hypothétiques de transfert des mélanosomes aux kératinocytes (Wu et al., 2014)

La première hypothèse présente la phagocytose de l'extrémité de la dendrite du mélanocyte par le kératinocyte.

La deuxième hypothèse présente un transfert des mélanosomes par une fusion entre les membranes du mélanocyte et du kératinocyte via un pont membranaire.

Le troisième modèle décrit l'émission d'un prolongement cytoplasmique riche en mélanosomes se séparant du mélanocyte, ensuite phagocyté par le kératinocyte.

Le quatrième modèle présente un phénomène d'exocytose-endocytose. Le mélanosome fusionne avec la membrane plasmique du mélanocyte et est ainsi retrouvé dans le compartiment extracellulaire avant d'être endocyté par le kératinocyte.

Une autre hypothèse présentée sur le schéma suivant a aussi été décrite. (Figure 14) (Ando et al., 2012)

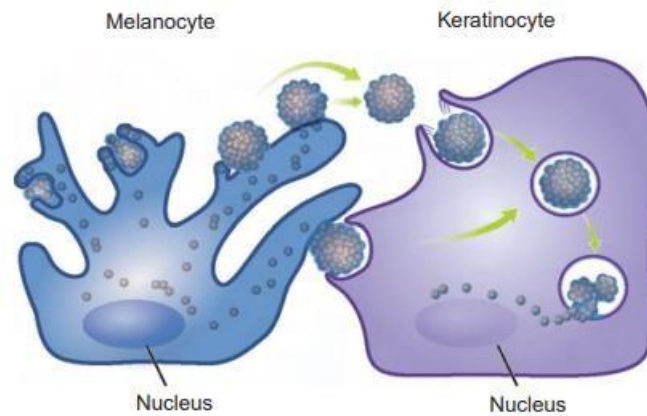


Figure 14. Autre mécanisme de transfert des mélanosomes aux kératinocytes (Ando et al., 2012)

Les mélanosomes sont emballés dans des globules enfermés dans le plasma mélanocytaire puis libérés dans l'espace extracellulaire à partir de diverses zones des dendrites mélanocytaires. Ils sont ensuite phagocytés par les kératinocytes, puis dispersés autour de la zone périnucléaire (zone apicale) (Ando et al., 2012)

PARTIE II : Mélanome chez l'homme

I- Epidémiologie et évolution

Le mélanome cutané représente environ 10% des cancers de la peau, mais il est responsable de 80% des décès dus à un cancer cutané dans le monde. (Gesbert et al., 2018)

L'incidence ne cesse d'augmenter depuis 1980. Elle est aujourd'hui estimée à 5-10 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an dans la plupart des pays d'Europe. (Saiag et al., 2002)

L'évolution du nombre de nouveaux cas par an et du nombre de décès entre 2000 et 2017 est représentée sur les graphiques ci-dessous (Figure 15.)

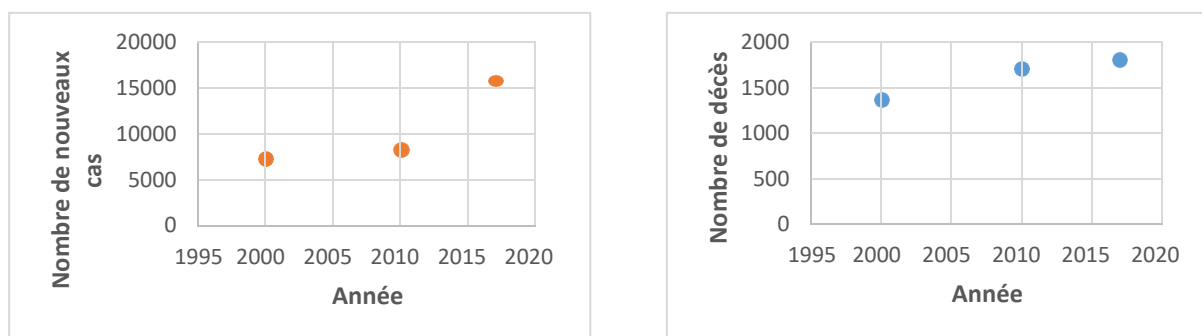


Figure 15. Evolution du nombre de nouveaux cas et du nombre de décès dus au mélanome cutané humain en France (D'après Grange, 2005, Haute autorité de santé, 2012, Robert, 2019)

La cause principale de l'augmentation de cette incidence semble être l'évolution des comportements vis-à-vis du soleil depuis quelques années (Grange, 2005). En effet, le phototype et la localisation géographique sont deux critères notables dans l'épidémiologie du mélanome cutané : l'incidence maximale du mélanome est retrouvée en Australie et Nouvelle Zélande (25-35 cas pour 100 000 habitants (Chatelain, 2012)) et cette maladie touche principalement des populations présentant les phototypes I et II. (Gesbert et al., 2018)

Le nombre de décès augmente moins vite que l'incidence et semble se stabiliser ces dernières années du fait d'un diagnostic de plus en plus précoce. (Saiag et al., 2002)

Le mélanome cutané se situe au 11^e rang des cancers les plus fréquents chez l'homme, et au 9^e rang des cancers les plus fréquents chez la femme. (Haute autorité de santé, 2012)

L'âge moyen au diagnostic est de 56 ans, âge plus faible qu'il y a quelques années. (Haute autorité de santé, 2012, Robert, 2019(23))

II- Facteurs favorisants

On trouve différents facteurs favorisants l'apparition d'un mélanome cutané : des facteurs génétiques, des facteurs physiques et des facteurs environnementaux. (Gesbert et al., 2018)

1) Facteurs génétiques

Une prédisposition héréditaire est présente dans 10% des cas de mélanome (Saiag et al., 2002). Le risque de développer un mélanome est doublé, voire triplé en cas d'antécédents familiaux (2 mélanomes sur 3 générations avec au moins un apparenté du premier degré atteint). (Longvert et al., 2019, Avril et al., 2015)

Deux gènes de forte pénétrance prédisposant au mélanome ont été décrits : le gène CDKN2A et le gène CDK4. (Soufir, 2011)

- CDKN2A

Ce gène code pour deux protéines agissant comme suppresseur de tumeur : p16^{INK4A} et p14^{ARF}. (Soufir, 2011)

Selon des études, ce gène est muté dans 32% des familles ayant au moins 3 cas de mélanomes, et dans 13% des familles présentant 2 cas de mélanomes. (Avril et al., 2015)

En plus du mélanome, une mutation de ce gène augmente le risque de développer d'autres cancers, notamment le cancer du pancréas avec un risque 22 fois plus élevé. (Goldstein et al., 1995)

- CDK4

Les mutations de ce gène se retrouvent au niveau de l'exon2, surtout du codon 24. Elles ont été retrouvées chez 13 familles dans le monde. (Dumaz, 2011, et Soufir, 2011)

En plus des 2 gènes décrits précédemment, des mutations intervenant sur d'autres gènes peuvent jouer un rôle dans l'apparition d'un mélanome cutané :

- BAP1/BRCA 1 (gène de prédisposition conférant un risque fort)

Les patients mutés BAP1 ont pour phénotype anatomo-clinique commun de multiples naevi dermiques pouvant devenir atypiques et l'apparition de nodules dépigmentés de cytologie épithélioïde/spitzoïde. (Avril et al., 2015)

Tout comme pour le gène CDKN2A, des mutations du gène BAP1 augmentent le risque de développer d'autres cancers (mélanome oculaire, cancer du rein). (Goldstein et al., 1995)

- Microphthalmia-associated Transcription Factor : MITF (gène de prédisposition conférant un risque intermédiaire)

Les sujets porteurs de mutations de ce gène ont 5 fois plus de risque de développer un mélanome. (Avril et al., 2015)

- MC1R (gène de prédisposition conférant un risque intermédiaire)

Ce gène code pour le récepteur à la mélanocortine intervenant dans la synthèse des mélanines (cf Partie 1).

2) Facteurs physiques

Deux caractéristiques physiques jouent un rôle dans la survenue d'un mélanome :

- Le phototype traduisant la sensibilité au soleil (cf Partie 1). Les sujets les plus sensibles au soleil sont ceux présentant une peau claire, des cheveux blonds ou roux, et des éphélides (taches de rousseur). (Haute autorité de santé, 2012, Saiag et al., 2002)
- Le nombre de nævi, leur taille et leur aspect. Le Risque Relatif (RR) est de 1.5 si l'individu présente entre 16 et 40 nævi, de 7 s'il en a entre 101 et 120, et de 10 s'il présente au moins 5 nævi atypiques (Longvert et al., 2019). L'extrême phénotype naevique à risque est le « syndrome du naevus atypique ». (Saiag et al., 2002)

En plus de ces caractéristiques, l'âge et le sexe sont des facteurs influant sur la probabilité de survenue d'un mélanome. En effet, le risque de développer un cancer de la peau augmente avec l'âge, et l'incidence est plus élevée chez la femme (58% de cas de mélanome chez la femme en 2020). (Grange, 2005)

3) Facteurs environnementaux

Les principaux facteurs de risques sont une exposition solaire accrue (RR=1.34), une exposition solaire accrue intermittente (RR=1.61) et un antécédent de coup de soleil, surtout pendant l'enfance (RR=2.03) (Longvert et al., 2019). On note cependant une exception dans le cas du mélanome des paumes et plante de pied, zones non exposées au soleil. (Saiag et al., 2002)

Le rayonnement UV contribue à formation de mélanome de différentes manières : en affectant les cellules souches des mélanocytes lors d'exposition aux UV en début de vie, en provoquant des mutations génétiques procarcinogènes qui facilitent la survenue d'un mélanome lors d'expositions excessives aux UV, en induisant des affections cutanées chroniques. (Ding et al., 2021)

L'exposition aux ultraviolets artificiels est aussi un facteur favorisant le mélanome cutané. (Haute autorité de santé, 2012)

Les arguments en faveur du rôle joué par le soleil sont résumés dans le tableau suivant (Tableau III).

Tableau III. Rôles joués par le soleil dans le risque d'apparition d'un mélanome cutané humain (d'après Saiag et al., 2002)

	Soleil	Exposition intermittente	Exposition dans l'enfance
Argument géographique	Incidence augmente quand la latitude baisse		
Argument phénotypique	Risque plus élevé chez les sujets à peau claire		
Argument anatomique	Risque plus élevé sur les régions du corps exposées au soleil	Risque plus élevé sur les régions du corps exposées occasionnellement au soleil, et non en permanence	

Argument chronologique		L'incidence n'augmente pas avec l'âge	Risque plus élevé chez les sujets ayant émigré tôt en région très ensoleillée
Argument sociologique	Risque lié aux expositions en cabine de bronzage	Risque lié aux expositions de loisir et à la fréquence des coups de soleil	Risque augmenté en cas de coups de soleil pendant l'enfance

III- Classification AJCC

La classification de référence permettant de déterminer le stade des mélanomes cutanés est celle définie par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Elle permet d'établir le stade en étudiant 3 critères : l'épaisseur de la tumeur primitive (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et la présence ou non de métastases à distance (M). (Gesbert et al., 2018)

1) Epaisseur de la tumeur (T)

L'épaisseur de la tumeur se détermine par la mesure de l'épaisseur de Breslow. Celle-ci s'effectue sur une coupe histologique colorée standard à l'aide d'un micromètre oculaire lors d'une observation au microscope (Haute autorité de santé, 2012). L'épaisseur de Breslow correspond donc à l'épaisseur maximale entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde). (Saiag et al., 2002)

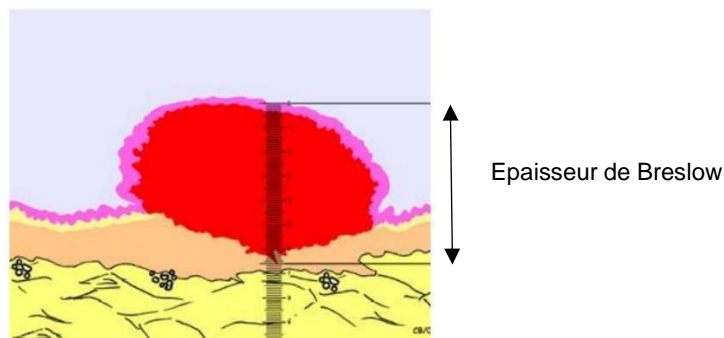


Figure 16. Détermination de l'épaisseur de Breslow (Haute autorité de santé, 2012)

En plus de ce paramètre, il convient de voir si la tumeur est ulcérée ou non (suite à un prélèvement par biopsie) et d'étudier le nombre de mitoses par mm².

La classification T résumant tous ces paramètres est présentée sur la figure ci-dessous. (Figure 17).

Tumeur primitive		
Classification T	Épaisseur Breslow en mm	Ulcération/mitose
T1	≤ 1	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01–2	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01–4	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,01	a : sans ulcération b : avec ulcération

Figure 17. Classification T selon l'AJCC (Guillot et al., 2016)

2) Atteinte des ganglions lymphatiques (N)

La présence de métastases dans les ganglions lymphatiques drainant la zone où se situe la tumeur est étudiée, ainsi que le nombre de ganglions atteints.

La classification N résumant ces paramètres est présentée sur la figure ci-dessous (Figure 18).

Ganglions lymphatiques régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Masse métastatique ganglionnaire
N1	1 ganglion	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2 à 3 ganglions	a : micrométastase b : macrométastase c : métastase(s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	≥ 4 ganglions Ou Conglomérat d'adénopathies Ou Métastase(s) en transit/satellite(s) avec ganglion métastatique	

Figure 18. Classification N selon l'AJCC (Guillot et al., 2016)

3) Etude des métastases à distance (M)

Le dernier critère concerne les métastases à distance. Il s'agit d'étudier leur présence, leur taille, leur localisation et leur nombre.

La classification M résumant ces paramètres est représentée sur la figure ci-dessous (Figure 19).

Métastases à distance		
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M1a	Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	Normal
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s)	Normal
M1c	Toutes autres métastases viscérales	Normal
	Toute localisation métastatique	Élevé

Figure 19. Classification M selon l'AJCC (Guillot et al., 2016)

4) Détermination des stades selon les 3 critères précédents

L'association des 3 critères précédents permet de déterminer 5 stades, numérotés de 0 à IV. Le stade 0 sera un stade d'excellent pronostic, tandis que le stade IV aura un pronostic bien plus sombre. (Gesbert et al., 2018)

Les stades sont présentés sur la figure ci-dessous. (Figure 20)

stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
IIB	T3a		
	T3b		
IIC	T4a		
	T4b		
IIIA	Tout T mais non ulcéré (T1–4a)	Micrométastases (N1a ou N2a)	M0
IIIB	Tout T ulcéré (T1–4b) Tout T mais non ulcéré (T1–4 a)	Micrométastases (N1a ou N2a) N1b ou N2b ou N2c	
IIIC	Tout T ulcéré (T1–4b)	N1b ou N2b ou N2c	
IV	Tout T	N3 Tout N	M1

Figure 20. Stades du mélanome cutané humain selon l'AJCC (Guillot et al., 2016)

Cette classification peut se simplifier comme suit : (Haute autorité de santé, 2012)

- Stade 0 : mélanome in situ ; les cellules cancéreuses sont présentes uniquement sur l'épiderme
- Stades I et II : mélanomes localisés
- Stade III : mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires
- Stade IV : mélanomes avec métastases à distance

IV- Classification génomique

The Cancer Genome Atlas (TCGA) est un programme historique regroupant les travaux effectués au niveau de la génomique du cancer par l'Institut National du Cancer et le National Human Genome Research Institute. Ce programme débutant en 2006 a permis de caractériser au niveau moléculaire plus de 20000 cancers primitifs.

Concernant le mélanome, ce programme propose une classification selon 4 classes moléculaires. Les 3 premières regroupent les altérations des oncogènes BRAF, NRAS, et du gène suppresseur de tumeur NF1. La dernière classe correspond aux cas ne faisant pas partie des 3 premières classes. (Gesbert et al., 2018)

1) Mélanome « BRAF »

Le gène BRAF est un proto-oncogène muté dans 50% des mélanomes humains. La mutation la plus fréquente est la mutation BRAFV600E retrouvée dans 39% des mélanomes humains. La mutation BRAFV600K est la 2^e plus fréquente, retrouvée dans 15% des cas. Les mutations BRAFV600R et BRAFV601E sont, quant à elles, plus rares (Gesbert et al., 2018, Akbani et al., 2015). Les mélanomes survenant en zones d'exposition solaire intermittente telles que le tronc ou les régions proximales des membres sont le plus souvent mutés pour BRAF V600E. Les

mélanomes en zones de photo-exposition chronique apparaissent plutôt sur des zones telles que le visage et le cou et sont principalement mutés pour BRAFV600K. (Longvert et al., 2019)

2) Mélanome « NRAS »

Le gène NRAS est un oncogène muté dans 30% des mélanomes humains. Dans 90% des cas, cette mutation concerne la glutamine en position 61 (Q61). Dans 45 % des cas, cette glutamine est remplacée par une arginine (Q61R), et dans 35 %, par une lysine (Q61K) (Gesbert et al., 2018). Les mélanomes en zones de photo-exposition chronique apparaissent plutôt sur des zones telles que le visage et le cou, et sont principalement mutés pour NRAS. (Longvert et al., 2019)

3) Mélanome « NF1 »

Le gène NF1 est un gène suppresseur de tumeur muté dans 15% des cas. Des études récentes ont montré qu'une réduction de l'expression de NF1 dans les cellules souches embryonnaires provoquait une augmentation des voies de signalisation impliquant l'AMPc et les MAP-kinases (Gesbert et al., 2018). Les mélanomes en zones de photo-exposition chronique apparaissent plutôt sur des zones telles que le visage et le cou et sont principalement mutés pour NF1. (Longvert et al., 2019)

4) Mélanome « triple-négatif »

Le sous-type Triple-négatif (ou triple-WT) est un sous-groupe caractérisé par une absence de mutations BRAF, N/H/K RAS ou NF1. Cette classe de mélanomes regroupe des mutants qui induisent différentes voies de signalisation (voies des MAPK, PI3K/AKT/WNT β) (Gesbert et al., 2018, Akbani et al., 2015).

V- Classification clinique

D'un point de vue anatomo-pathologique, on distingue 4 types de mélanomes se différenciant par leur prolifération en histologie : le mélanome à extension superficielle, le mélanome nodulaire, le mélanome sur lentigo malin (= mélanome de Dubreuilh) et le mélanome acro-lentigineux. (Pierard et al., 2012)

Cette classification n'a pas d'intérêt pronostic. (Phan, 2011)

1) Mélanome à extension superficielle (ou mélanome superficiel extensif)

Cette catégorie est la plus courante et représente 60% des mélanomes. (Chatelain, 2012)

La phase de croissance horizontale est assez longue (1 à 3 ans), suivie d'une phase invasive (avec invasion du derme puis de l'hypoderme). Cliniquement, la lésion est palpable. On retrouve des amas de cellules malignes au niveau de la jonction dermo-épidermique et dans les couches supérieures de l'épiderme. (Chatelain, 2012)



Figure 21. Représentation clinique d'un mélanome à extension superficielle (Syndicat National des dermatologues vénérologues)

2) Mélanome nodulaire

Cette catégorie représente 10-20% des mélanomes. (Saiag et al., 2002)

Ce mélanome croît rapidement, en quelques semaines à quelques mois (Chatelain, 2012). Il ne possède pas de phase de croissance horizontale significative, tandis que l'évolution verticale est très rapide (Saiag et al., 2002). Il est généralement plus symétrique que les autres mélanomes (Chatelain, 2012). Plus la phase horizontale est longue, plus le temps de faire le diagnostic est long : on trouve donc souvent des mélanomes nodulaires à un stade invasif. (Saiag et al., 2002)

Cliniquement, on observe une tumeur noire/bleutée, pouvant s'ulcérer et saigner. A l'examen dermoscopique, on note des zones sans structures gris/bleu irrégulières (flèche noire sur la Figure 23), des voiles blancs/bleus (flèche en pointillés sur la Figure 23) et des vaisseaux linéaires irréguliers périphériques (flèche blanche sur la Figure 23). (Villani et al., 2012)



Figure 22. Représentation clinique d'un mélanome nodulaire (Villani et al., 2012)

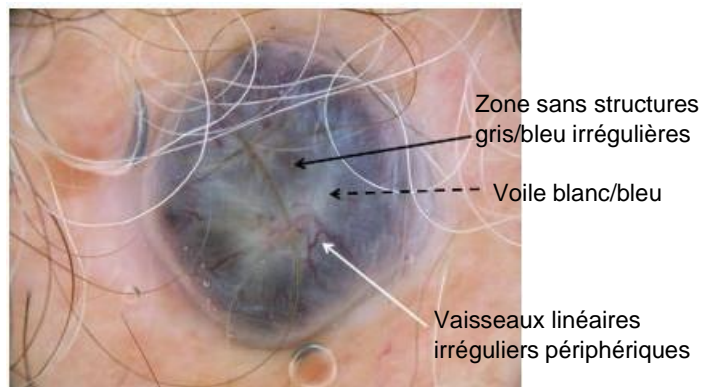


Figure 23. Représentation dermoscopique d'un mélanome nodulaire (Villani et al., 2012)

3) Mélanome sur lentigo malin (ou mélanome de Dubreuilh)

Cette catégorie représente 5-10% des mélanomes. (Saiag et al., 2002)

Ce mélanome se développe sur les zones cutanées soumises à des expositions solaires régulières telles que le visage des personnes âgées après la soixantaine (Saiag et al., 2002). Sa survenue est davantage due à des antécédents de coups de soleil, un phototype clair ou la présence de lentigo (macule hyperpigmentée, plane ou en relief) dans la jeunesse mais ne semble pas avoir de lien avec la présence d'un grand nombre de nœvi. (Pierard et al., 2011)

Il possède une phase de croissance horizontale très longue (supérieure à 10 ans). Au niveau du visage, la peau présente une structure particulière avec des crêtes épidermiques très

aplaties, ce qui influence la morphologie des lésions. On trouve alors un pseudo réseau pigmenté (Chatelain, 2012). Plus la phase horizontale est longue, plus le temps de faire le diagnostic est long : on trouve donc souvent des mélanomes de Dubreuilh à un stade intraépidermique. Le stade invasif est donc tardif. (Saiag et al., 2002)

Le mélanome de Dubreuilh présente des critères dermoscopiques précis permettant d'affiner le diagnostic et témoignant des différents stades de la progression de ce mélanome : (Gourhant, 2018)

- Des cercles gris (complets ou incomplets) : les mélanocytes tumoraux se développent au sein du follicule pileux
- Des structures annulaires granulaires : la prolifération tumorale s'étend en dehors des follicules (flèches jaunes sur la Figure 25)
- Des structures rhomboïdales : les structures annulaires granulaires se rejoignent formant les structures rhomboïdales entourant le follicule pileux (carré rouge sur la Figure 25)
- Des aires homogènes gris-bleu : les follicules pileux sont oblitérés par la prolifération tumorale (Gourhant, 2018)



Figure 24. Représentation clinique d'un mélanome de Dubreuilh (Smalberger et al., 2008)

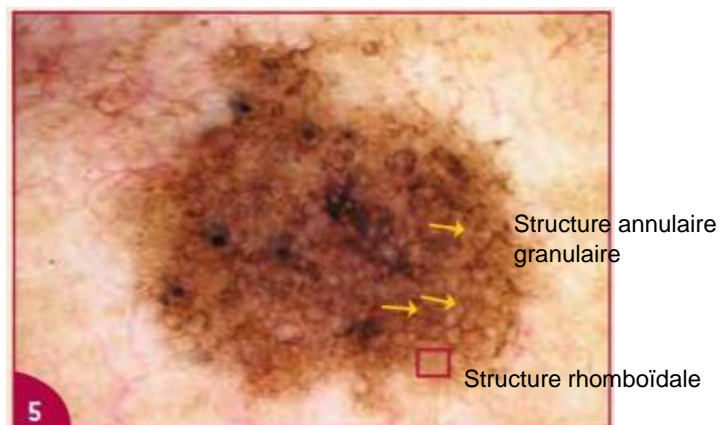


Figure 25. Représentation dermoscopique d'un mélanome de Dubreuilh (Gourhant, 2018)

Il est important de bien faire le diagnostic différentiel avec un lentigo solaire, une kératose lichénoïde ou une kératose actinique pigmentée. Le traitement de choix est la chirurgie. (Gourhant, 2018)

4) Mélanome acro-lentigineux

Cette catégorie représente 2-10% des mélanomes chez les populations caucasiennes (Saiag et al., 2002). Il est beaucoup plus fréquent dans les populations noires (60-70% des mélanomes) et dans les populations asiatiques (58% des mélanomes). (Phan, 2011)

La croissance horizontale est longue (1-3 ans), puis on observe une croissance verticale. Ce mélanome se développe au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds et des ongles. Il est donc indépendant de l'exposition aux UV. (Laforest, 2013)

La géométrie de la jonction dermo-épidermique étant particulière dans ces régions, ce mélanome présente une morphologie originale avec un patron fibrillaire parallèle aux crêtes. En effet, ces régions sont caractérisées par un épiderme épais (1mm d'épaisseur), incluant une couche cornée dense et épaisse, et organisé en une succession de crêtes et de sillons

formant les dermatoglyphes (= empreintes digitales) visibles à la surface de la peau. De plus, on trouve au niveau de la jonction dermo-épidermique une succession de crêtes épidermiques : crêtes limitantes (*crista profunda limitans*) situées sous les sillons de la peau et crêtes intermédiaires (*crista profunda intermedia*) situées sous les crêtes de la surface cutanée. (Chatelain, 2012)

A l'examen dermoscopique, on note un patron multicolore irrégulier ou un patron parallèle aux crêtes des dermatoglyphes. (Chatelain, 2012)



Figure 26. Représentations clinique et dermoscopique d'un mélanome acro-lentigineux au niveau de la plante du pied (Thomas et al., 2011)



Figure 27. Représentations clinique et dermoscopique d'un mélanome acro-lentigineux au niveau de l'ongle (Phan, 2011)

5) Mélanome des muqueuses

Cette catégorie est beaucoup plus rare et représente 2% des mélanomes (Saiag et al., 2002) Elle touche principalement les populations à peau très pigmentée. (Cadieu et al., 2014)

Le mélanome muqueux concerne les muqueuses génitales ou la muqueuse buccale (Thomas et al., 2011), ainsi que la sphère ORL, la région anale/rectale et l'appareil urinaire (Jensen, 2007). Les mélanomes muqueux de la tête et du cou (nasosinusiens ou de la cavité buccale) représentent 55% des mélanomes muqueux. (Troussier et al., 2015)

Les formes de la muqueuse génitale féminine ou buccale sont souvent de diagnostic tardif avec de grosses tumeurs noirâtres ou achromiques saignant au contact, tandis que les formes de la muqueuse génitale masculine sont dépistées plus précocement. (Thomas et al., 2011)

Le mélanome oral spécifiquement représente moins de 1% des mélanomes et 0.5% des cancers de la cavité buccale. Les localisations du mélanome muqueux oral sont résumées dans le tableau ci-dessous. (Tableau IV)

Tableau IV. Localisation du mélanome muqueux oral humain (d'après Jensen, 2007)

Localisation	Fréquence d'apparition
Palais (non spécifié)	31.7%
Palais dur	9.4%
Palais mou	1%
Muqueuse alvéolaire (non spécifiée)	5%
Gencive maxillaire	16.2%
Gencive mandibulaire	7.1%
Cavité orale (non spécifiée)	11.7%
Muqueuse jugale	6.5%
Lèvre	6.4%
Langue	2.6%
Plancher de la bouche	1.7%
Lurette	0.7%

La classification habituelle des mélanomes cutanés est difficilement applicable car la détermination du niveau de Clark (= niveau d'invasion de la tumeur en profondeur) et de l'épaisseur de Breslow sont difficiles. Prasad et al. ont proposé une subdivision des stades I. Celle-ci est présentée ci-dessous (Figure 28.)

- stade I : tumeur primitive localisée sans atteinte ganglionnaire ni métastatique :
 - niveau 1 : mélanome in situ sans évidence d'invasion ou avec micro-invasion. Lésion située au-dessus de la membrane basale,
 - niveau 2 : invasion jusqu'à la *lamina propria* (entre la membrane basale et le périmysium, périoste ou péri-chondre),
 - niveau 3 : envahissement des tissus profonds (muscle, os, cartilage) ;
- stade II : métastases vers les ganglions lymphatiques régionaux ;
- stade III : métastases à distance.

Figure 28. Classification du mélanome oral humain (Magremanne et al., 2008)

Asymptomatique, il est souvent détecté tardivement et survient chez des patients plus âgés. L'âge moyen au moment du diagnostic varie entre 65 et 70 ans (Troussier et al., 2015). Dans 30% des cas, la pigmentation précéderait l'apparition tumorale entre 10 mois et plusieurs années. (Magremanne et al., 2008)



Figure 29. Représentation clinique d'un mélanome oral humain (Randriamanantena et al., 2018)

Le pronostic est très mauvais du fait du diagnostic tardif et de la proximité des structures osseuses et musculaires. (Randriamanantena et al., 2018)

Le traitement de choix est une exérèse large complétée d'une radiothérapie post-opératoire afin d'éviter l'extension loco-régionale (utilisation de carbone radioactif à la place de rayons).

Une chimiothérapie adjuvante augmente la survie de 3 ans en moyenne. (Magremanne et al., 2008, Randriamanantena et al., 2018)

Les principales différences observées entre le mélanome cutané et le mélanome muqueux sont résumées sur la figure ci-dessous (Figure 30).

	Peau	Muqueuses
Âge moyen au diagnostic	55	67-71
Phototype	Clair	Clair ou foncé
Facteurs de risque	Exposition solaire	Exposition solaire non incriminée Imputabilité discutée de formaldéhyde et tabac, mélanose
Classification	AJCC	AJCC > Ballantyne ± Prasad
Présentation	< 1/3 de stade avancé	> 1/2 de stade avancé
Amélanique/achromique	2-8 %	20-25 %
c-KIT mutations	< 5 %	15-22 %
BRAF ^{V600E}	50-60 %	Rare
Chirurgie du primitif	Traitement principal	Traitement principal Alternative possible par radiothérapie aux ions carbone si non résecable, ou à défaut par radiothérapie conformationnelle optimisée
Chirurgie ganglionnaire	Curage en cas d'atteinte ganglionnaire initiale	Curage cervical prophylactique pour les lésions de la cavité buccale et curatif pour les lésions avec atteinte ganglionnaire initiale
Radiothérapie adjuvante	Pas d'indication (option en cas de > 3N + massif)	Recommandée
Traitement systémique	Adjuvant : controversé Métastatique : impact du statut mutationnel pour les thérapies ciblées versus chimiothérapie immunothérapie dacarbazine, témozolomide, protocole Dartmouth, interleukine-2, ipilimumab ou inhibiteurs de PD1	Adjuvant : non proposé malgré potentiel métastatique élevé Métastatique : impact du statut mutationnel (différent de celui des mélanomes cutanés) versus chimiothérapie immunothérapie (niveau de preuve limité) (si mutation K462E de c-KIT sensibilité à l'imatinib), ipilimumab ou inhibiteurs de PD1

Figure 30. Différences entre mélanome cutané et mélanome muqueux (Troussier et al., 2015)

6) Mélanome achromique

Comme son nom l'indique, la tumeur est non pigmentée. Il existe 2 types de lésions :

- Une lésion initialement plane, érythémateuse, parfois asymétrique survenant surtout chez les sujets à peau claire
- Une forme ulcéro-bourgeonnante achromique (Thomas et al., 2011)

A l'examen dermoscopique, on note des vaisseaux en point et globule, des vaisseaux linéaires et irréguliers, des taches rouges laiteuses irrégulières et des restes de pigmentation invisibles à l'œil nu. (Thomas et al., 2011)



Figure 31. Représentations clinique et dermoscopique d'un mélanome achromique (Thomas et al., 2011)

VI- Qu'est-ce qu'un naevus ?

Un naevus est une tumeur bénigne développée à partir des mélanocytes qui se regroupent en amas ou thèques dans l'épiderme et/ou le derme. Il est vulgairement appelé « grain de beauté ». La multiplication dès l'enfance est dépendante de l'exposition solaire et des caractéristiques génétiques. (Bonnetblanc, 2008)

Le risque de transformation d'un naevus en mélanome est rare (inférieure à 1 naevus pour 100 000), excepté pour les nævi congénitaux de grande taille. Une surveillance poussée en cas de nombreux nævi ou pour les personnes à risque (phénotype clair, phototype à risque, antécédent familial de mélanome) est tout de même primordiale. (Bonnetblanc, 2008)

1) Nævi bénins

On trouve plusieurs nævi bénins, distinguables par leur forme histologique. (Bonnetblanc, 2008, Meunier, 2011)

- Le **naevus jonctionnel** : ce naevus se situe dans la zone de jonction dermo-épidermique. Les cellules se disposent de façon dispersée en nappe ou en thèques dans la couche basale de l'épiderme (Bonnetblanc, 2008, Meunier, 2011). Cliniquement, il est plat, brun clair et d'apparence très régulière. (Figure 32.) (Ludwig et al., 2017)

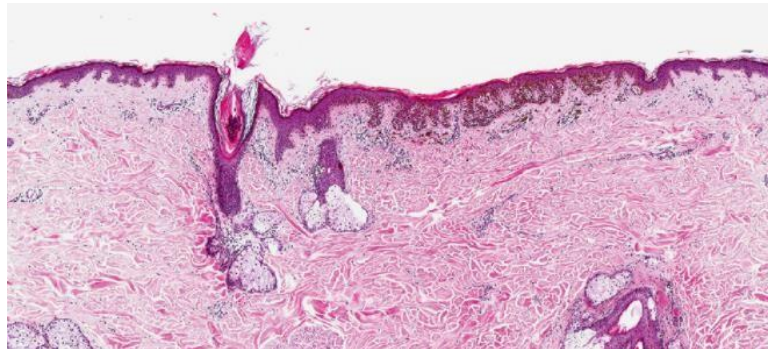


Figure 32. Représentations clinique et histologique d'un naevus jonctionnel bénin (Ludwig et al., 2017)

- Le **naevus composé/mixte** : ce naevus comprend une composante épidermique et une composante dermique. Les cellules se disposent en thèques dans le derme et à la jonction dermo-épidermique (Bonnetblanc, 2008, Meunier, 2011, Ludwig et al., 2017). Cliniquement, il est légèrement en relief et présente une pigmentation irrégulière. (Figure 33.) (Ludwig et al., 2017)

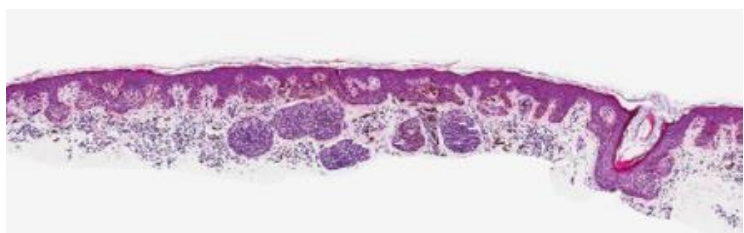


Figure 33. Représentations clinique et histologique d'un naevus mixte bénin (Ludwig et al., 2017)

- Le **naevus dermique** : ce naevus se situe exclusivement dans le derme profond (Bonnetblanc, 2008, Meunier, 2011). Cliniquement, il présente un relief souvent prononcé et une apparence plus claire. (Ludwig et al., 2017)

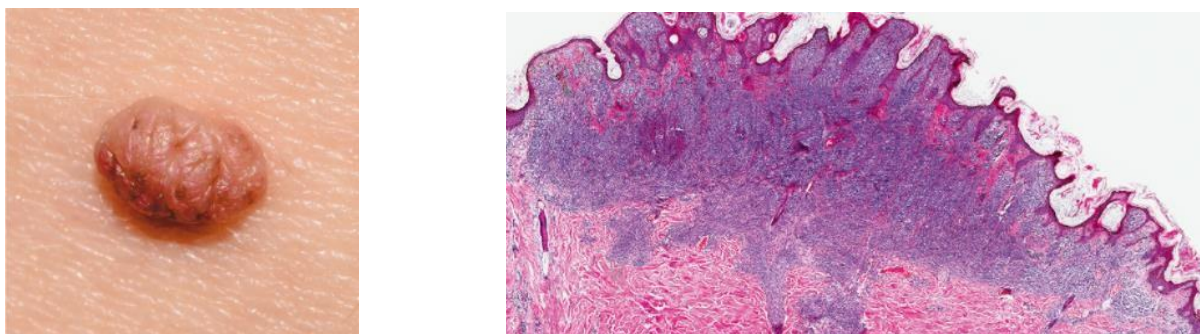


Figure 34. Représentations clinique et histologique d'un naevus dermique bénin (Ludwig et al., 2017)

- Le **naevus bleu** : ce naevus est constitué d'une prolifération exclusivement dermique de mélanocytes pigmentés, fusiformes et dendritiques, souvent accompagnés de mélanophages (Osio et al., 2012). Cliniquement, il présente une pigmentation bleue homogène. (Ludwig et al., 2017)

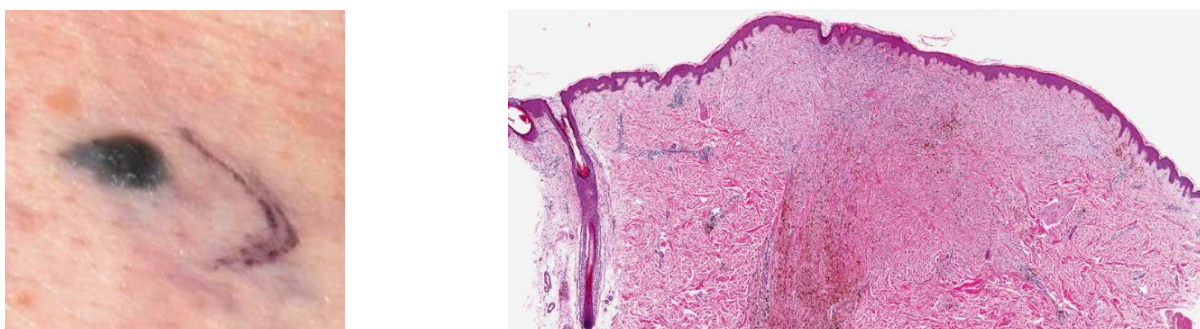


Figure 35. Représentations clinique et histologique d'un naevus bleu bénin (Ludwig et al., 2017)

2) Nævi à surveiller spécifiquement

Certains nævi sont à surveiller régulièrement par un dermatologue car ils peuvent présenter une évolution maligne.

- Le **naevus congénital de petite taille** : le naevus congénital est déjà présent au moment de la naissance. L'incidence des nævi congénitaux est de 0.2-2.1% chez les nouveau-nés. Il s'agit d'un naevus composé ou dermique. Le risque de se transformer en mélanome est très faible et comparable à celui des nævi bénins. (Meunier, 2011, Ludwig et al., 2017)
- Le **naevus congénital de grande taille** : il est déjà présent au moment de la naissance. Le risque de dégénérescence est élevé (jusqu'à 25%) en cas de naevus congénital de diamètre supérieur à 20cm (naevus congénital géant) (Ludwig et al., 2017). Une exérèse complète précoce est le traitement de choix mais elle est souvent incomplète pour les formes géantes. Il persiste donc un risque de transformation. (Bonnetblanc, 2008, Meunier, 2011)

La représentation macroscopique d'un naevus congénital est présentée ci-dessous (Figure 36.).



Figure 36. Représentation clinique d'un naevus congénital (Ludwig et al., 2017)

- Le **naevus cliniquement atypique** : ce naevus ressemble à un mélanome débutant. C'est une lésion de grande taille (>5mm), de couleur rosée ou brune, asymétrique et aux bords irréguliers. Cette forme de naevus survient entre la puberté et la 20^e année de vie principalement (Ludwig et al., 2017). Une exérèse systématique n'est pas forcément nécessaire car ces nævi sont des marqueurs de risque de faire un mélanome au cours de la vie, mais ne sont pas des précurseurs de mélanome. Il est cependant très important de les surveiller régulièrement par dermatoscopie ou épiluminescence et de proposer une exérèse en cas de doute sur une éventuelle évolution maligne. (Meunier, 2011)



Figure 37. Représentation clinique d'un naevus cliniquement atypique (Ludwig et al., 2017)

- Le **naevus traumatisé** : tout naevus saignant suite à un traumatisme même minime est à enlever. (Meunier, 2011)
- Le **naevus de Spitz** : ce naevus est une lésion mélanocytaire bénigne à croissance rapide principalement retrouvée chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte. Cliniquement, il s'agit d'un nodule de couleur rose retrouvé au niveau de la tête et du

cou chez l'enfant et plutôt au niveau des jambes et du tronc chez l'adulte. Il est très difficilement différenciable du mélanome, c'est pourquoi tout naevus de Spitz doit être excisé et analysé histologiquement. De plus, même histologiquement, la distinction entre naevus de Spitz et mélanome spitzoïde reste difficile. (Meunier, 2011, Ludwig et al., 2017)



Figure 38. Représentations clinique et histologique d'un naevus de Spitz (Le sache de peufeilhoux et al., 2012)

- Le **naevus de Sutton** : ce naevus est principalement retrouvé au niveau du tronc chez les jeunes adultes. C'est un naevus dermique ou composé entouré d'un halo dépigmenté, conséquence d'une réaction immunologique provoquant la destruction des mélanocytes. Le mélanome se distingue de ce naevus par l'absence d'un halo dépigmenté asymétrique. (Meunier, 2011, Ludwig et al., 2017)



Figure 39. Représentation clinique d'un naevus de Sutton (Meunier, 2011)

VII- Dépistage

Le dépistage du mélanome cutané à un stade précoce est important afin d'avoir le meilleur pronostic possible. En effet, plus un mélanome est dépisté tard, plus il a de chance d'être invasif et de faire des métastases. Un auto-examen tous les 3 mois ainsi qu'une consultation annuelle par un dermatologue sont essentiels chez les personnes à risque. Une prévention des populations, notamment autour de la photoprotection et de l'autosurveillance des nævi et des lésions pigmentées, est primordiale. (Haute autorité de santé, 2012, Saiag et al., 2002)

L'examen de base est un examen clinique cutané corps entier, sans oublier le cuir chevelu, les paumes de main, la plante des pieds et les ongles. Un examen dermoscopique complète l'examen clinique.

Différentes méthodes numériques sont utilisées dans le dépistage précoce d'un mélanome cutané afin d'affiner le diagnostic.

1) Dermoscopie digitale

La dermoscopie digitale est une technique utilisée dans le dépistage précoce du mélanome. Cet outil est composé d'un dermatoscope fixé à une caméra reliée à un écran. (Clevy, 2018)



Figure 40. Système de dermoscopie digitale FotoFinder (Clevy, 2018)

Cet examen permet de voir les images en temps réel et de les enregistrer afin d'avoir une comparaison dans le temps. Il s'agit de constituer une cartographie de l'ensemble des nævi du patient, de les enregistrer et de suivre leur évolution entre chaque rendez-vous. Toute modification d'un naevus est repérée et une exérèse chirurgicale précoce est alors possible. (Clevy, 2018)

Les images ci-dessous montrent l'évolution d'une lésion pigmentée au bout d'un an (Figure 41). Aucune différence n'était macroscopiquement visible, tandis que l'on note bien une évolution grâce à la dermoscopie digitale. (Thomas et al., 2011)



Figure 41. Images dermoscopiques digitales d'un mélanome à un stade précoce (Thomas et al., 2011)

Cette technique, bien que prometteuse, reste cependant peu utilisée car seulement 8% des dermatologues, en pratique privée en France, y ont accès (Thomas et al., 2017). La sensibilité de cette technique est de 70-80%, la spécificité est de 3.7%. (Reinhold et al., 2013)

2) MelaFind

Le système MelaFind est un système approuvé par la FDA (Food and Drug Administration : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) en 2010. C'est un outil complémentaire dans le diagnostic précoce du mélanome, non utilisé en France à l'heure actuelle.

Il repose sur la reconstitution en 10 bandes spectrales entre 430 et 950nm d'une lésion mélanocytaire. Une suite d'images de différentes couches de la lésion en coupes horizontales sont captées et enregistrées, permettant ainsi de visualiser des structures tissulaires jusqu'à une profondeur de 2.5mm. (Reinhold et al., 2013)

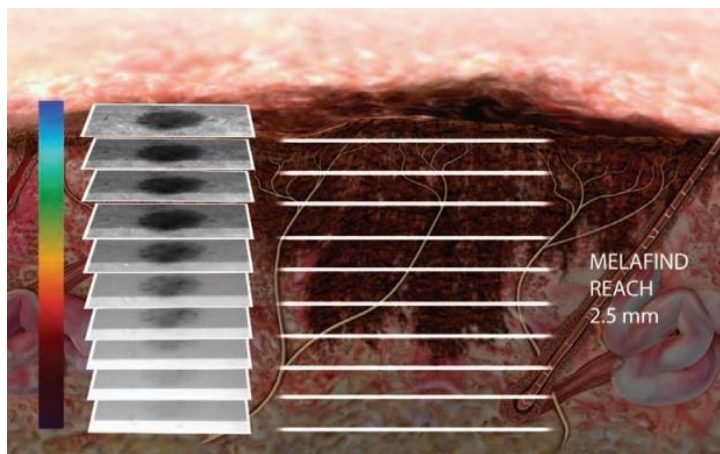


Figure 42. Principe de la prise de cliché avec MelaFind (Reinhold et al., 2013)

Ensuite, un algorithme mathématique qualifie chaque lésion analysée de « désorganisation légère » (score d'une valeur inférieure à 0) ou « désorganisation importante » (score d'une valeur supérieure à 0). Toute lésion présentant un score supérieur à 0 est considérée comme suspecte. Les critères d'analyse principaux sont la distribution du collagène, le contenu de la mélanine et l'organisation des structures vasculaires. Des lésions de mélanome ainsi que des nævi atypiques sont ainsi aisément repérés. (Reinhold et al., 2013)

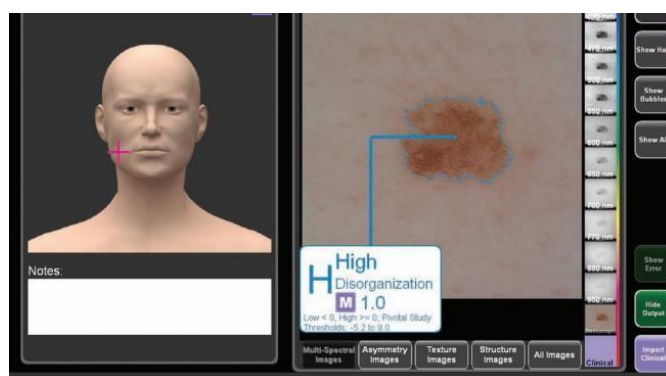


Figure 43. Logiciel d'analyse d'une lésion cutanée avec le système MelaFind (Reinhold et al., 2013)

Contrairement au système de dermoscopie digitale, le système MelaFind présente une sensibilité de 98.3% et une spécificité de 9.9%. (Reinhold et al., 2013)

3) Intelligence artificielle

L'Intelligence Artificielle (IA) est un outil complémentaire pour aider les dermatologues lors de diagnostics difficiles de mélanome. Elle est appliquée aux images dermoscopiques depuis plus de vingt ans. (Stiff et al., 2021)

Les réseaux de neurones convolutifs (Convolutional Neural Network : CNN) est une technique d'intelligence artificielle utilisée dans le diagnostic de lésions cutanées pigmentées. Cette technique est basée sur un type de réseau de neurones artificiels dont le motif de connexion entre les neurones est inspiré du cortex visuel des animaux. C'est donc une technique de choix pour la classification et la reconnaissance d'images, et donc très utile dans le domaine de la dermatologie. Le CNN a atteint une sensibilité et une spécificité de 90 % pour distinguer les lésions pigmentées suspectes des lésions non suspectes. Cette technique est plus utilisée avec des images dermoscopiques qu'avec des images cliniques (sur 51 articles, 38 ont utilisé des images dermoscopiques, 12 ont utilisé des images brutes et un seul a utilisé une combinaison des deux). (Stiff et al., 2021)

Selon différentes études réalisées, l'utilisation de l'IA surpasse les humains (ou du moins est équivalente) dans la catégorisation de lésions cutanées pigmentées. (Stiff et al., 2021)

En plus d'être utile dans les diagnostics cliniques, dermoscopiques ou histologiques, l'IA a été utilisée pour prédire le pronostic du mélanome. L'IA peut également être utilisée pour prédire la réponse thérapeutique aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. (Stiff et al., 2021)

L'utilisation de l'IA présente toutefois certaines limites. Tout d'abord, il ne doit y avoir qu'une seule lésion sur chacune des images lues par l'algorithme. Il y a donc nécessité de recadrer les images par une personne humaine, ce qui est chronophage et a un coût. L'intelligence artificielle est basée sur le travail réalisé par un humain.

De plus, les bases de données sont majoritairement effectuées sur des patients à la peau claire. La détection de mélanome chez des patients à la peau foncée est donc moins précise.

Enfin, le diagnostic de mélanome par un humain se fait par vision d'une lésion suspecte, ceci combiné aux caractéristiques du patient telles que l'âge, le sexe, l'emplacement de la lésion. Ces critères ne sont pas pris en compte lors de l'utilisation de l'IA. (Stiff et al., 2021)

Ainsi, l'IA est un outil à fort potentiel, notamment dans l'aide au diagnostic et à la prise de décision quant au traitement à mettre en place. Cependant, cet outil ne remplace pas le rôle de conseiller du praticien humain. (Stiff et al., 2021)

VIII- Diagnostic

L'âge médian lors du diagnostic d'un mélanome cutané est de 64 ans chez l'homme et 61 ans chez la femme. (Longvert et al., 2019)

Plus le diagnostic est établi tôt grâce à un dépistage précoce, meilleures sont les chances de survie : la survie à 5 ans est passée de 40% en 1940 à 91% en 2002 du fait d'un dépistage de plus en plus précoce. (Thomas et al., 2011)

Le diagnostic repose sur l'aspect clinique de la lésion. Un mélanome est souvent représenté par une tumeur brune/noire. Cependant, le diagnostic différentiel est très important, car seulement une tache pigmentée sur 200 000 serait un mélanome (Mourah et al., 2014). La

protéine HMB-45 est utilisée pour confirmer le diagnostic cytologique du mélanome. Elle présente une spécificité de 96.9% et une sensibilité de 50-70%. (Sheffield et al., 2002)

1) Critères ABCDE

Une suspicion est faite sur toute lésion pigmentée répondant aux critères ABCDE :

- Asymétrie (A)
- Bords irréguliers (B)
- Couleur hétérogène (C)
- Diamètre supérieur à 6mm (D)
- Evolution récente (E) : modification de taille, de forme, de couleur et de relief

Ces critères sont absents dans les mélanomes nodulaires ou achromiques (Longvert et al., 2019). Dans ce cas, le diagnostic sera réalisé grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux tels que la protéine S100. Les mélanomes malins atypiques seront donc positifs pour la protéine S100 et négatifs vis-à-vis des marqueurs lymphoïdes et épithéliaux. (Beaudeau et al., 2002)

La Figure 44 ci-dessous met en évidence les 3 premiers critères.

On différencie au niveau de la symétrie un naevus symétrique (a), d'une lésion de mélanome asymétrique par rapport à l'axe 2 (b). Au niveau de l'observation des bords, on distingue un naevus à bords réguliers (c), d'une lésion de mélanome à bords irréguliers dans les parties 3 à 6 (d). Enfin, on différencie un naevus présentant 2 couleurs (e) d'une lésion de mélanome avec 6 couleurs (f). (Chatelain, 2012)

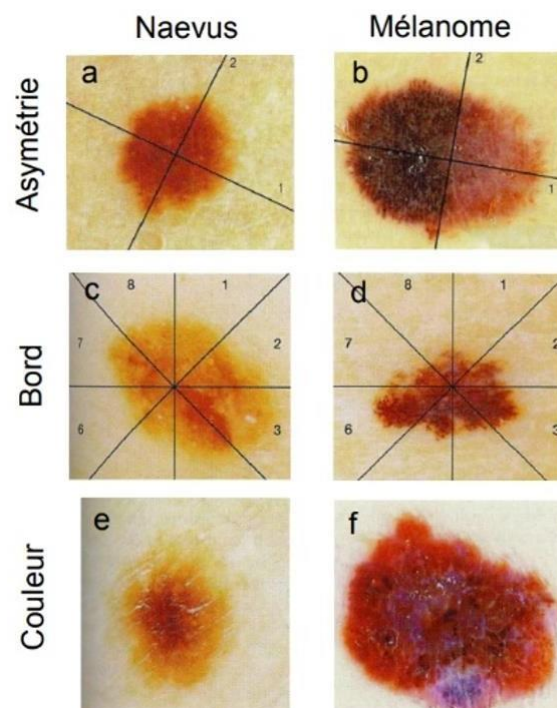


Figure 44. Critères ABC du mélanome cutané humain (Chatelain, 2012)

Dès que la lésion devient palpable, ulcéreuse ou bourgeonnante, on est souvent face à une forme plus avancée, de pronostic plus réservé. (Thomas et al., 2011)

2) Méthode de la liste en 7 points

La méthode de la liste en 7 points permet une analyse des structures présentes dans les lésions et, ainsi, de caractériser ou non un mélanome. Cette méthode repose sur 3 critères majeurs et 4 critères mineurs. Un score est donné pour chaque critère. Si le score total est supérieur à 3, une exérèse est recommandée. (Argenziano et al., 2011)

Les 3 critères majeurs (présentant chacun un score de 2) sont :

- Réseau pigmentaire irrégulier : combinaison d'au moins deux types de réseau pigmentaire (en termes de couleur et d'épaisseur des lignes) distribués de manière asymétrique dans la lésion
- Voile bleu-blanc : zone irrégulière et sans structure de pigmentation bleue confluyente avec un film "verre dépoli" blanc sus-jacent. La pigmentation ne peut pas occuper la totalité de la lésion et correspond généralement à une partie cliniquement élevée de la lésion (images b et d de la Figure 45)
- Présence d'une vascularisation atypique : vaisseaux linéaires-irréguliers, vaisseaux pointillés et/ou rouge laiteux, zones non clairement visibles dans les structures de régression (images a et c de la Figure 45) (Argenziano et al., 2011)

Les 4 critères mineurs (présentant chacun un score de 1) sont :

- Points/globules irréguliers : plus de trois structures rondes à ovales, brunes ou noires en couleur, distribuées de manière asymétrique dans la lésion (images b, c, d et e de la Figure 45)
- Présence irrégulière de stries : plus de trois projections brunes à noires, bulbeux ou en forme de doigt, dissymétriquement réparties au bord de la lésion et ne résultant pas clairement des structures du réseau (image b de la Figure 45)
- Pigmentation irrégulière : zones sans structure noires, brunes et/ou grises distribuées de manière asymétrique dans la lésion
- Structures de régression : dépigmentation blanche en forme de cicatrice et/ou bleu/gris correspondant à une partie cliniquement plate de la lésion (image e de la Figure 45) (Argenziano et al., 2011)

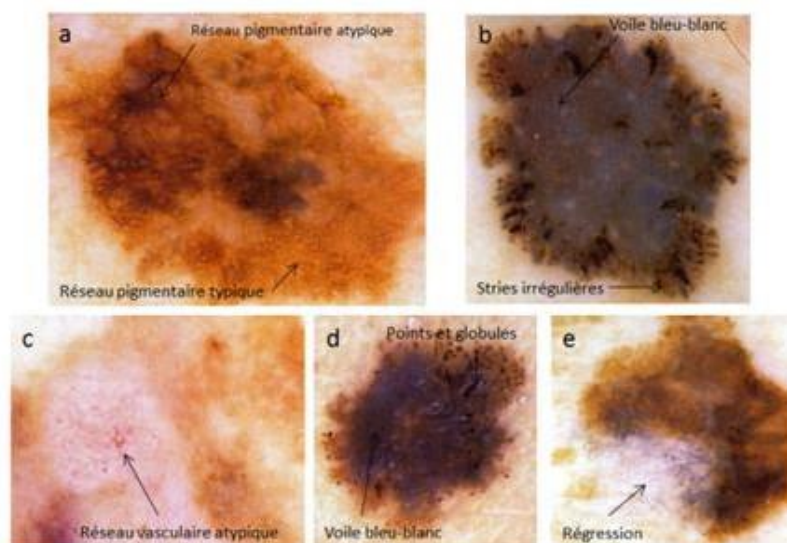


Figure 45. Mélanome présentant des microstructures caractéristiques de la méthode des 7 points (Chatelain, 2012)

Le diagnostic est ensuite confirmé par examen histopathologique de la lésion après exérèse. Ceci permet d'évaluer le niveau d'invasion de la tumeur en profondeur (niveau de Clark), de mesurer son épaisseur (indice de Breslow), d'identifier la présence ou non d'une ulcération et d'évaluer l'index mitotique (Gesbert et al., 2018). Une exérèse entière et non une simple biopsie est primordiale afin d'éviter toute erreur diagnostique. (Haute autorité de santé, 2012) Une biopsie est acceptable seulement en cas de lésion de grande taille dont l'exérèse totale serait délabrante. (Saiag et al., 2002)

La démarche diagnostique repose ainsi sur :

- Un interrogatoire pour préciser les antécédents familiaux et personnels, les facteurs de risque, les comorbidités
- Un examen clinique complet : analyse d'une lésion pigmentée avec la règle ABCDE, inspection et palpation de tout le revêtement cutané accessible et des muqueuses, palpation de toutes les aires ganglionnaires
- Une dermoscopie pour orienter le diagnostic et augmenter sa précision (Haute autorité de santé, 2012). Elle permet aussi de diminuer le nombre d'exérèses inutiles lors de l'examen de lésions pigmentaires et de poser plus précocement le diagnostic (Thomas et al., 2011)

IX- Pathogénie et physiopathologie

La plupart des mélanomes naissent de novo en peau saine (dans 70-80% des cas) (Gesbert et al., 2018, Haute autorité de santé, 2012). Seulement 25% des mélanomes sont issus d'un naevus préexistant (Longvert et al., 2019). Ainsi, le risque de transformation maligne de petits nævi communs est quasiment nul. Seuls les grands nævi congénitaux ou d'apparition précoce dans la vie ont un risque de transformation relativement élevé (mais cela reste exceptionnel). (Saiag et al., 2002)

1) Evénements cellulaires

La transformation d'un naevus atypique en mélanome se fait par différentes étapes illustrées sur la figure ci-dessous (Figure 46).

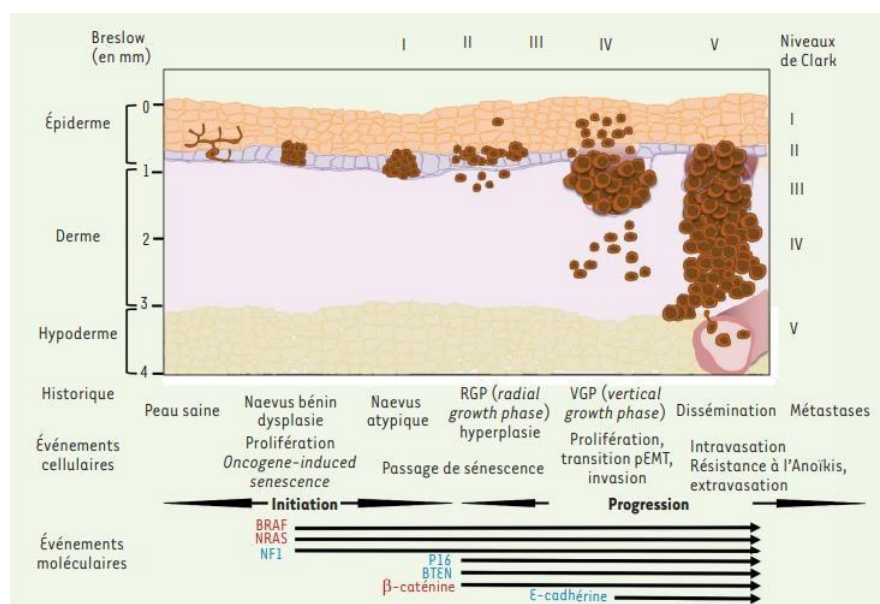


Figure 46. Evénements histologiques, cellulaires et moléculaires de la transformation d'un naevus atypique en mélanome (Gesbert et al., 2018)

La première étape de transformation est la phase de croissance radiale (RGP : Radial Growth Phase). Durant cette étape, on trouve une première phase intraépidermique durant laquelle on note une prolifération horizontale en nappe au-dessus de la membrane basale, puis une phase microinvasive durant laquelle on note une prolifération toujours horizontale mais s'étendant dans le derme superficiel (numéros II et III sur la Figure 46). (Gesbert et al., 2018, Saiag et al., 2002)

La deuxième étape de transformation est la phase de croissance verticale (VGP : Vertical Growth Phase). On se trouve alors dans une phase invasive avec pénétration verticale du derme. On a alors une composante intraépidermique constituée de mélanocytes en nappe ou thèque le long de la membrane basale avec envahissement des couches superficielles de l'épiderme ; et une composante dermique invasive associée à une inflammation (numéro IV sur la Figure 46). (Gesbert et al., 2018, Saiag et al., 2002)

Enfin, les mélanocytes peuvent former des métastases grâce à leur capacité d'invasion, la perte d'adhérence ou la résistance à la mort cellulaire. Ces métastases seront disséminées par voie sanguine jusqu'aux organes cibles (numéro V sur la Figure 46). (Gesbert et al., 2018) Le risque métastatique est nul en phase intraépidermique, très faible en phase microinvasive et très élevé en phase invasive. Le risque augmente donc avec la profondeur de l'invasion. (Saiag et al., 2002)

2) Evénements moléculaires

A/ La voie RAS/MAPK

La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle important dans différents domaines tels que la régulation de la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaire ou encore l'angiogenèse. Dans certains cancers tels que le mélanome, elle débute par l'activation d'un récepteur membranaire (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR principalement) ou via des mutations au niveau de gènes la constituant (gènes NRAS et BRAF notamment). (Lièvre et al., 2010)

i. Récepteur de l'Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR

Ce récepteur est une glycoprotéine transmembranaire à activité « tyrosine kinase ». Il est stimulé via un facteur de croissance (EGF, Transforming Growth Factor : TGF α principalement) permettant une activation de l'EGFR par autophosphorylation au niveau de résidus tyrosine situés sur son domaine intracellulaire, et ainsi l'activation d'une cascade de phosphorylations de kinases intracytoplasmiques. (Lièvre et al., 2010)

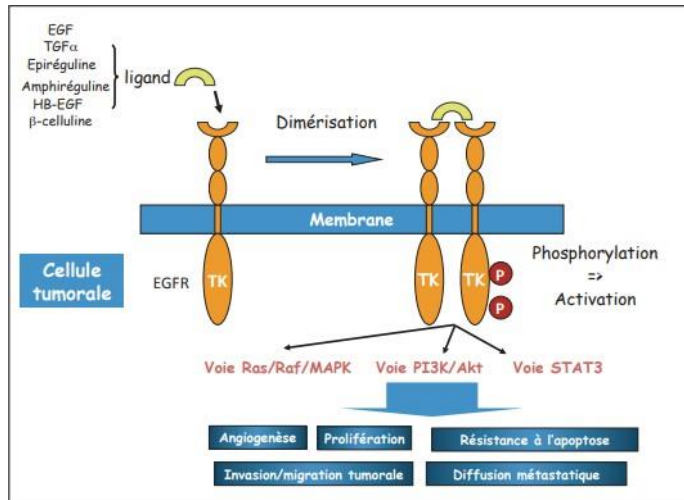


Figure 47. Activation de l'EGFR (Lièvre et al., 2010)

ii. Proto-oncogène RAS

On trouve 3 gènes dans la famille des proto-oncogènes RAS : HRAS, NRAS et KRAS. Ces gènes codent pour des protéines nommées p21 du fait de leur poids moléculaire de 21 000 daltons. Ces protéines sont des GTPases dont l'activation est déclenchée par l'intermédiaire de l'EGFR. Elles oscillent entre deux états : un état actif quand elles sont liées à la Guanosine Tri-Phosphate (GTP), et un état inactif lors duquel elles sont liées à la Guanosine Di-Phosphate (GDP). La forme active permet une activation des voies de signalisation intracellulaire. (Lièvre et al., 2010)

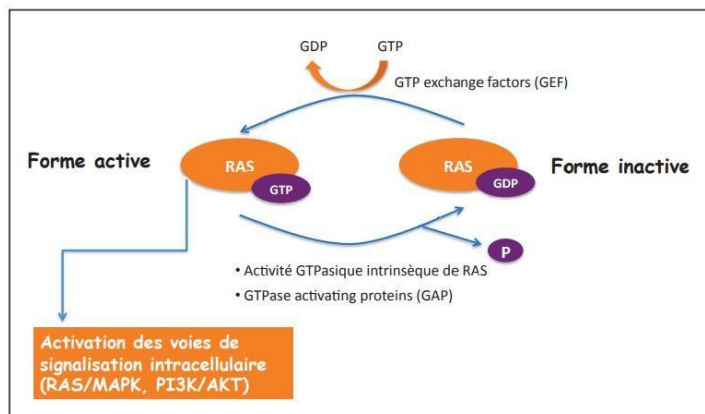


Figure 48. Activation de la protéine RAS (Lièvre et al., 2010)

iii. Protéines RAF et voie MAPK/ERK

On trouve 3 protéines dans la famille des RAF kinases : ARAF, BRAF et CRAF (Raf-1) (Dumaz et al., 2011). Ces protéines RAF sont activées par la protéine RAS. Elles activent ensuite la MAPK-ERK-kinase (MEK) par phosphorylation, qui active ensuite ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase, protéine kinase intracellulaire) par double phosphorylation. L'activation d'ERK va induire l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription tels que c-FOS ou c-JUN et ainsi l'initiation du cycle cellulaire en G1 via l'expression des gènes de la cycline D1 et de cdk6 notamment (Lièvre et al., 2010). Un schéma simplifié de cette voie MAPK/ERK est présenté ci-dessous (Figure 49).

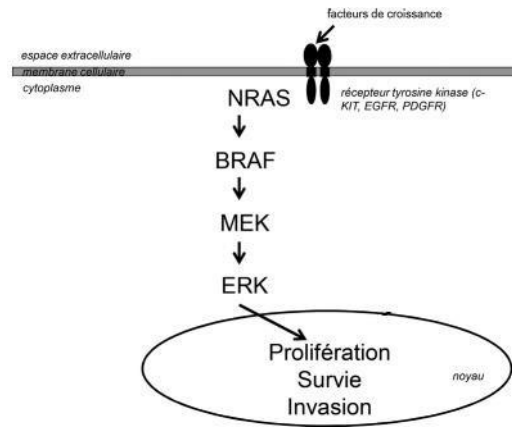


Figure 49. Schéma simplifié de la voie MAPK/ERK (Longvert et al., 2019)

B/ La voie PI3K/AKT

La voie PI3K/AKT est une voie de signalisation cellulaire jouant un rôle dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Elle est activée via la fixation de ligands sur des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR principalement) ou via des mutations ou surexpression de protéines la constituant. De plus, elle est sensible au stress hypoxique et à l'état énergétique de la cellule. (Coutte et al., 2012, Brotelle et al., 2016)

i. Protéine PI3K

La protéine phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) est un hétérodimère constitué de 2 sous-unités : une sous-unité régulatrice (p85) et une sous-unité catalytique (p110). Elle peut être activée de 2 façons : soit par liaison du récepteur EGFR à sa sous-unité p85, soit par liaison de la protéine RAS à sa sous-unité p110. (Coutte et al., 2012)

L'activation de la protéine PI3K provoque la phosphorylation d'un phospholipide membranaire, le phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-3,4,5-biphosphate (PIP3). Un rétrocontrôle négatif de cette étape est possible via la phosphatase et le tensin homologue gene (PTEN). (Brotelle et al., 2016)

ii. Protéine AKT

La protéine AKT est une kinase recrutée à la membrane plasmique suite à la phosphorylation de PIP2 en PIP3. Elle y est phosphorylée et activée via la sérine thréonine kinase phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1 (PDK1). Elle a pour cible plusieurs protéines d'aval telles que BRCA1, GSK3 ou m-TOR. (Coutte et al., 2012, Brotelle et al., 2016)

iii. Protéine m-TOR

La protéine mammalian target of rapamycin (m-TOR) est une sérine/thréonine kinase aussi connue sous le nom de FKBP-RAP associated protein (FRAP).

Elle est activée par AKT selon 2 mécanismes : soit par phosphorylation directe de m-TOR par AKT, soit par inactivation de TSC1/2. (Coutte et al., 2012)

Cette protéine entre dans la composition de 2 types de complexes actifs : (Brotelle et al., 2016)

- mTORC1 : complexe sensible à la rapamycine
- mTORC2 : complexe insensible à la rapamycine

Ces 2 complexes ont une action sur différentes protéines telles que la protéine 4EBP1, la kinase S6K1 (impliquée dans le recrutement des sous-unités ribosomales) ou la protéine PKC et ont donc un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Une schématisation de ces sous-unités ainsi que leurs effets au niveau du cycle cellulaire sont présentés sur la Figure 50. (Coutte et al., 2012)

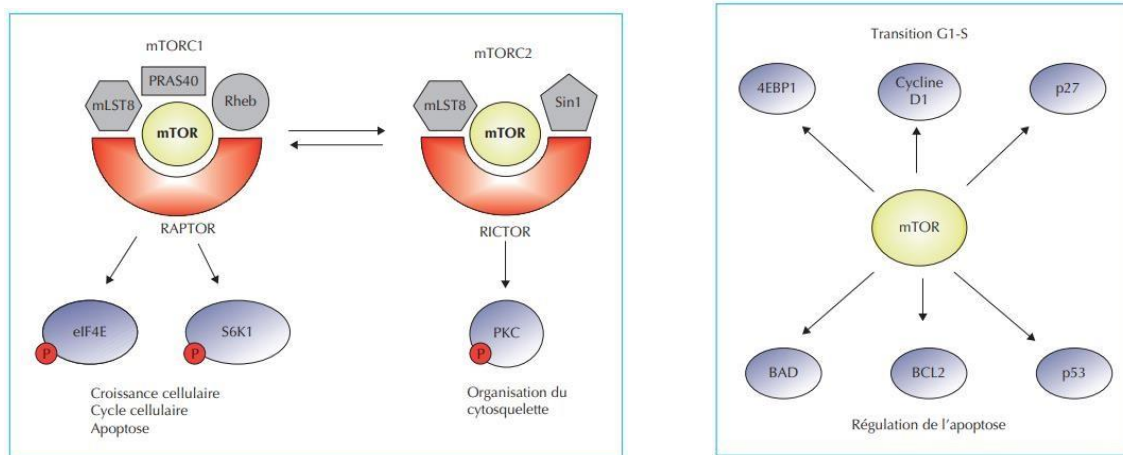


Figure 50. Complexes actifs de m-TOR et action sur le cycle cellulaire (Coutte et al., 2012)

Ainsi, les voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT sont intimement reliées via la protéine RAS notamment. Un schéma bilan décrivant ces 2 voies est présenté sur la Figure 51.

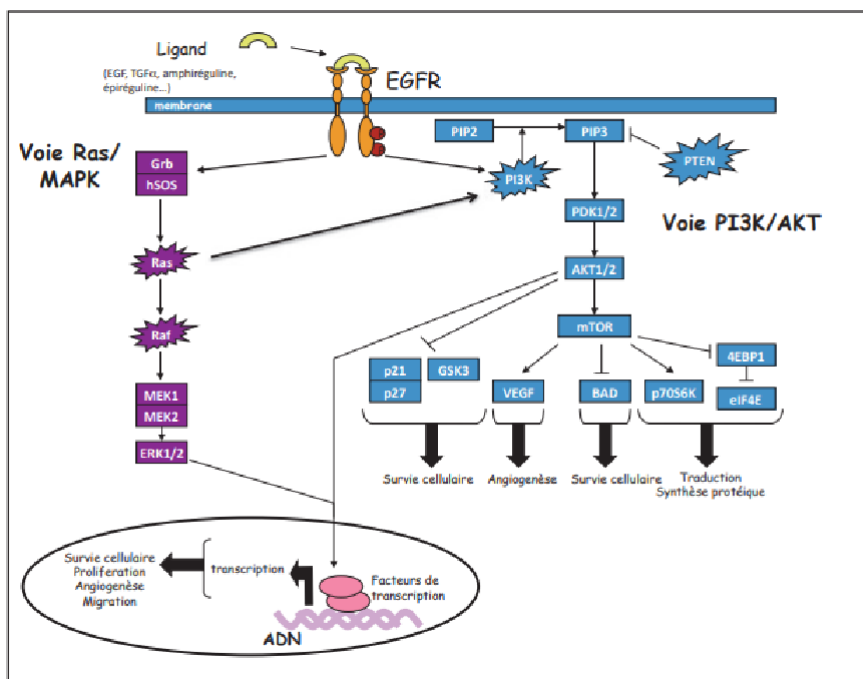


Figure 51. Schématisation de la voie PI3K/AKT et lien avec la voie RAS/MAPK (Lièvre et al., 2010)

C/ Mutation des gènes de la voie RAS/MAPK dans le mélanome

i. Activation oncogénique de l'EGFR

Plusieurs mécanismes provoquant une activation oncogénique de l'EGFR sont décrits :

- Augmentation de la transcription de la protéine provoquant une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule
- Mutation du gène de l'EGFR provoquant la synthèse d'un récepteur anormal
- Augmentation de la quantité de ligands provoquant une activation continue du récepteur
- Amplification du gène de l'EGFR

On retrouve principalement ces modifications dans le cadre des cancers colorectaux ou broncho-pulmonaires (Lièvre et al., 2010). Des mutations au niveau de ce récepteur sont retrouvées dans les mélanomes muqueux, acraux et ceux survenant suite à une exposition chronique au soleil (dans 15-20% des cas) (Mourah et al., 2014). Les récepteurs mutés activeraient la voie PI3K/AKT mais pas la voie MEK/ERK. (Favre, 2014)

ii. Mutations de BRAF

Dans le mélanome, des altérations génétiques ont lieu au niveau de la voie MAPK, la voie PI3K, de l'AMP cyclique et de la cycline D1/CDK4. (Mourah et al., 2014)

La voie MAPK est celle qui est le plus souvent activée dans le mélanome, conséquence de la mutation de BRAF (Longvert et al., 2019). En effet, BRAF est muté dans 50% des mélanomes cutanés, la mutation la plus fréquente étant une substitution de la valine en glutamate au niveau du codon 600 (V600E). La protéine ainsi mutée stimule la voie MAPK, activant la prolifération et la survie cellulaire indispensables à la croissance et la progression tumorale (Mourah et al., 2014). Les autres mutations retrouvées au niveau de BRAF sont résumées dans le tableau ci-dessous (Figure 52.)

V600 WT	GTG		Valine
V600 E	GAG	92,5 %	Valine/glutamate
V600 K	AAG	5,6 %	Valine/lysine
V600 R	AGG	1,6 %	Valine/arginine
V600 D	GAT	0,4 %	Valine/aspartate

Figure 52. Mutations activatrices de BRAF intervenant dans le mélanome cutané humain (Mourah et al., 2014)

iii. Mutations de NRAS

La deuxième mutation la plus fréquente retrouvée dans le mélanome cutané est la mutation de NRAS. Elle est retrouvée dans 20% des cas, principalement située sur les codons 12 ou 61 (Mourah et al., 2014). Elle est souvent associée à des mélanomes de mauvais pronostic à croissance rapide. (Soufir, 2011)

Les mutations de BRAF et NRAS s'excluent mutuellement et sont suffisantes à l'activation de la voie MAPK. (Mourah et al., 2014)

iv. Mutations de MEK

Les mutations de MEK sont rarement retrouvées. Elles entraînent un gain de fonction de la kinase conduisant à l'activation de ERK. (Favre, 2014)

L'ensemble des voies de signalisation altérées dans le mélanome sont regroupées sur le schéma ci-dessous (Figure 53).

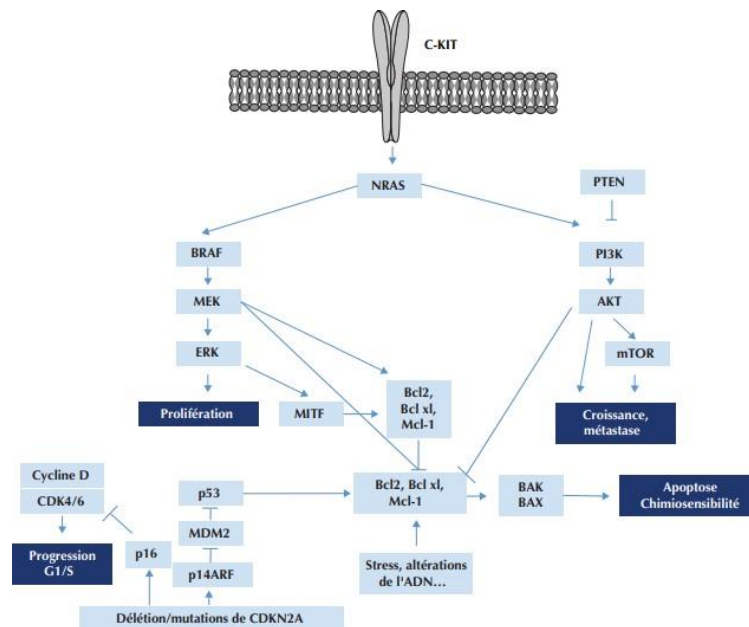


Figure 53. Principales voies de signalisation altérées dans le mélanome humain (Mourah et al., 2014)

X- Pronostic

De manière générale, plus le mélanome sera dépisté tôt, meilleur sera le pronostic. Ainsi, le pronostic d'un mélanome ayant déjà métastasé est sombre avec un taux de survie de 2-3% à 5 ans. (Gelineau et al., 2002)

Différents marqueurs pronostics sont retrouvés. Ils permettent d'évaluer le rapport bénéfique/risque de la mise en place d'un traitement, et d'évaluer le pronostic du patient. Leur utilisation en routine pour les stades I et II est limitée à cause de leur faible sensibilité/spécificité. Ainsi, aucun marqueur n'a montré de qualités suffisantes pour le dépistage, le diagnostic précoce et le suivi des stades I, II, ou III (Solassol et al., 2016). Cependant, ils sont régulièrement utilisés pour certains mélanomes de stade III ou IV afin d'étudier les risques de récurrence. (Vereecken, 2013)

1) Indice de Breslow

Plusieurs facteurs cliniques (âge, localisation, nombre de ganglions lymphatiques envahis et/ou présence de métastases à distance) et histopathologiques (profondeur de tumeurs et présences d'ulcérations) sont utilisés comme facteurs pronostiques mais l'indice micrométrique de Breslow (cf III.1) décrivant l'épaisseur de la tumeur est le meilleur index pronostic (Solassol et al., 2016, Gelineau et al., 2002). Des études ont montré que le taux de mortalité des patients augmentait fortement avec l'épaisseur de la lésion, donc avec un indice de Breslow élevé (Figure 54.). (Chatelain, 2012)

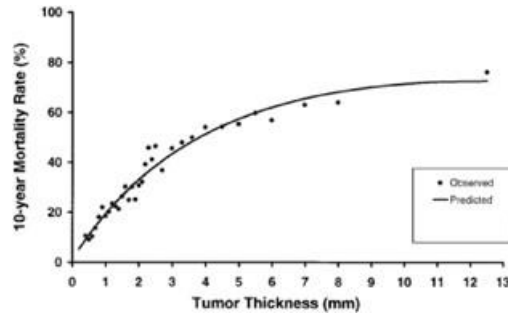


Figure 54. Taux de mortalité à 10 ans en fonction de l'épaisseur de la tumeur lors de sa détection (Chatelain, 2012)

De plus, plus l'indice de Breslow est élevé, plus le risque de récurrence l'est également (Figure 55.).

	Risque de récurrence	Risque d'être décédé 5 ans plus tard	Risque d'être décédé 10 ans plus tard
Mélanome primitif, après exérèse			
Intraépidermique	0 %	/	/
Breslow : 0,20-0,75 mm	< 10 %	< 5 %	< 5 %
Breslow : 0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
Breslow : 1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
Breslow : > 4 mm	70 %	40 %	50 %

Figure 55. Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans selon l'indice de Breslow (Saiag et al., 2002)

2) Lactate déshydrogénase (LDH)

La Lactate DésHydrogénase (LDH) est une enzyme intervenant dans le métabolisme du glucose. C'est le plus puissant marqueur pronostic du mélanome métastatique (mélanome de stade IV). Sa concentration sérique augmente en fonction de la charge tumorale. Cependant, attention car le dosage de la LDH peut être faussement positif en raison de l'hémolyse ou d'autres causes comme l'hépatite. (Vereecken, 2013)

Ce marqueur étant de haut statut pronostic et sa méthode de détection étant facile, c'est le seul marqueur moléculaire à avoir été inclus dans la classification AJCC pour les stades IV de mélanome (Solassol et al., 2016). La survie à 1, 5 et 10 ans ainsi que le niveau de LDH sérique en fonction de la classification sont présentés sur la figure ci-dessous (Figure 56).

M	SITE MÉTASTATIQUE	NIVEAU DE LDH SÉRIQUE	SURVIE À 1 AN (%)	SURVIE À 5 ANS (%)	SURVIE À 10 ANS (%)
M1a	Métastases dans les tissus cutanés, les tissus sous-cutanés ou les ganglions lymphatiques éloignés	Normal	62	19	16
M1b	Métastases pulmonaires	Normal	53	7	3
M1c	Toutes les autres métastases viscérales	Normal	33	10	6
M1c	Toute métastase distante	Élevé			

LDH : lactate déshydrogénase; M : métastase; TNM : tumor-lymphnode-metastasis classification system

Figure 56. Classification des mélanomes selon le système TNM, le niveau de LDH et la survie (Laforest, 2013)

3) Protéine S100β

La protéine S100β est une protéine dimérique exprimée dans les mélanocytes, les cellules gliales, les cellules de Schwann, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules de Langerhans cutanées. (Beaudeau et al., 2002, Vereecken, 2013)

Elle intervient dans la transduction du signal par l'intermédiaire de l'inhibition de la phosphorylation des protéines et par la régulation des activités enzymatiques. Elle est aussi impliquée dans la régulation de la morphologie cellulaire et l'homéostasie du calcium intracellulaire. (Vereecken, 2013)

Cette protéine est un indicateur de survie sans récurrence dans le mélanome, mais est également un très bon marqueur pronostique chez les patients présentant un mélanome métastatique. En effet, on note une corrélation entre la concentration sérique en protéine S100β et la charge tumorale : plus la concentration est élevée, plus la charge tumorale est importante. De plus, c'est un bon marqueur de réponse au traitement chez les patients atteints de mélanome métastatique (pas pour les mélanomes de stade I, II et III) (Solasssol et al., 2016, Nakajima et al., 1982, Vereecken, 2013). Les rémissions partielles diminuent la concentration sans retour à la valeur normale alors que les rémissions complètes normalisent le taux plasmatique (Beaudeau et al., 2002). Le dosage de la protéine S100β présente une spécificité de 70% et une sensibilité de 88%. (Sheffield et al., 2002)

Le dosage de la protéine S100β associé à la scintigraphie au ^{99m}Tc (méthode détectant les tumeurs cutanées primitives et leurs métastases ganglionnaires) permet de préciser l'évolution de la maladie et d'améliorer ainsi le suivi des patients. Ainsi, si la scintigraphie et le dosage sont normaux, on pourra conclure à une rémission. Si la scintigraphie est négative mais que le dosage plasmatique est élevé, on pourra suspecter une chimiorésistance. (Beaudeau et al., 2002)

Cependant, il faut tout de même faire attention car le taux sérique en protéine S100β peut être élevé chez des sujets sains, des patients atteints d'un cancer de la peau autre que le mélanome, des troubles neurologiques, des tumeurs du système nerveux central, dans divers cancers gastro-intestinaux et chez les patients infectés par le VIH. (Vereecken, 2013)

4) Autres marqueurs sériques pronostiques moins utilisés

D'autres marqueurs pronostiques sont également utilisés, notamment la protéine C réactive, le protéine MIA, la protéine HMB-45 ou encore la Galactenine-3.

La protéine C réactive (CRP) est produite par les hépatocytes lors de processus inflammatoires aigus. Une étude réalisée par Deichmann et al. a montré qu'avec un seuil de 3mg/dL en CRP, l'identification d'un mélanome de stade IV se fait avec une sensibilité de 76.9% et une spécificité de 90.4%. (Vereecken, 2013)

La protéine à activité inhibitrice du mélanome (MIA) intervient au niveau de la croissance et de l'adhésion cellulaire. On note une concentration en MIA élevée chez les patients en rechute après avoir eu une chirurgie initiale. Attention tout de même à l'interprétation du dosage de cette protéine, car sa concentration sérique peut être élevée chez les enfants et les femmes enceintes (Vereecken, 2013). Sa concentration sérique augmente avec le stade d'évolution du mélanome. C'est un marqueur peu sensible qui n'a pas d'intérêt dans le dépistage de la maladie (Gelineau et al., 2002). Une concentration sérique élevée au moment du diagnostic est corrélée avec un risque de récurrence. (Ding et al., 2021)

La Galactenine-3 intervient dans la prolifération, la différenciation, l'adhésion et la migration cellulaire, l'angiogenèse et les métastases. Elle est surexprimée lors de lésions mélanocytaires malignes. (Vereecken, 2013)

Les marqueurs présentés sont prometteurs, mais la rareté des données fiables, quant à leur efficacité, exclut leur utilisation dans les applications cliniques. (Ding et al., 2021)

5) Produits tumoraux circulants (CTP)

Ces marqueurs sont générés par les tumeurs et spécifiques des cellules tumorales. On peut différencier les cellules tumorales circulantes, des acides nucléiques circulants et des exosomes de mélanome circulants. (Ding et al., 2021)

Une étude portant sur 161 patients atteints de mélanome de stade II ou III a évalué le taux d'ADN circulant muté BRAF et NRAS dans le plasma de ces patients grâce à la technique de réaction en chaîne par polymérase. Les patients dont l'ADN muté était détectable présentaient un temps de rémission réduit, ils présentaient des métastases plus rapidement et avaient un temps de survie global de 5 ans. (Lee et al., 2017)

Le contenu des exosomes reflète la composition des cellules tumorales d'origine. Ils peuvent donc fournir des informations essentielles sur la progression tumorale et la communication intercellulaire, servant ainsi de diagnostic et de biomarqueurs pronostiques du cancer. Cependant, l'étude des exosomes en tant que facteur pronostic est encore en cours. (Ding et al., 2021)

6) Marqueurs épigénétiques présents dans les tissus

Cette catégorie comprend la méthylation de l'ADN (altération épigénétique la plus étudiée), les micro-ARN, les ARN longs non codants et les modifications des histones.

La méthylation de l'ADN au niveau de plusieurs gènes est étudiée dans le mélanome. En effet, il a été montré que la méthylation de différents sites au niveau des gènes PTK7, ABCB4, HOXA9 et IRAK3 avait une corrélation positive avec l'épaisseur de Breslow (un des principaux facteurs pronostics). (Ding et al., 2021)

De plus, il a été montré que l'expression d'un micro-ARN particulier, miR-182, augmentait au fur et à mesure du passage d'un mélanome primaire en mélanome métastatique. (Ding et al., 2021)

L'étude d'ARN longs non codants, notamment BANC1 (ARN non codant activé par BRAF) et SLNCR1 (ARN non codant de type Steroid receptor RNA activator : SRA) est intéressante pour le pronostic car ces ARN jouent un rôle respectivement dans la migration des cellules de mélanome et dans l'invasion du mélanome. Une expression accrue de SLNCR1 est associée à une survie globale réduite. (Ding et al., 2021)

Enfin, l'histone désacétylase 8 (HDAC8) modifie les histones, conduisant à une répression de l'expression génétique. HDAC8 est seulement retrouvé dans les mélanomes mutés BRAF. Une expression accrue de HDAC8 est associée à un temps plus long avant une éventuelle récurrence ou un décès. (Ding et al., 2021)

XI- Traitement

Différentes options thérapeutiques sont disponibles. Le choix de l'une ou l'autre de ces options est déterminé en fonction de la localisation de la tumeur, du stade, des résultats de l'examen histopathologique et de l'état général du patient. (Haute autorité de santé, 2012)

1) Choix de l'option thérapeutique en fonction du stade du mélanome

Pour les mélanomes de stade I, une chirurgie seule est réalisée. (Haute autorité de santé, 2012)

Pour les mélanomes de stade II, la chirurgie peut être accompagnée d'une immunothérapie par interféron alpha si l'indice de Breslow est supérieur à 1.5mm. (Haute autorité de santé, 2012)

Pour les mélanomes de stade III, la chirurgie est accompagnée d'un curage ganglionnaire et éventuellement d'une immunothérapie par interféron alpha ou d'une radiothérapie. (Haute autorité de santé, 2012)

Enfin, pour les mélanomes de stade IV, différentes options telles que l'immunothérapie, la chimiothérapie ou la radiothérapie peuvent être envisagées. (Haute autorité de santé, 2012)

Les stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome sont résumées dans le tableau ci-dessous (Figure 57).

STADE UICC/TNM	CHIRURGIE	CURAGE GANGLIONNAIRE	IMMUNOTHÉRAPIE	CHIMIOTHÉRAPIE	RADIOTHÉRAPIE
Stade I	☒				
Stade II	☒		○		
Stade III*	☒	☒	○		○
Stade IV	○	○	○	○	○

☒ : modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication).
○ : modalité thérapeutique pouvant être discutée selon les situations.
* : le stade III inopérable rejoint le stade IV.

Figure 57. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome (Haute autorité de santé, 2012)

2) Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané non métastatique (Haute autorité de santé, 2012). Pour une prise en charge thérapeutique à un stade précoce (stade I ou II), le taux de guérison à dix ans est proche des 90%. Cependant, pour les formes plus avancées (stade III), ce taux chute fortement avec un taux de survie moyen à 5 ans de 30% (Grange, 2005). Pour les stades IV, le taux de guérison devient inférieur à 5%. (Solassol et al., 2016)

Pour les stades I à III (stades locorégionaux), l'exérèse chirurgicale est réalisée avec des marges de 5mm à 2cm déterminées en fonction de l'indice de Breslow. (Longvert et al., 2019)

La taille des marges d'exérèse recommandée en fonction de l'épaisseur de Breslow est décrite dans le tableau ci-dessous (Figure 58)

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome <i>in situ</i> (pTis)	=> 0,5 cm
0-1 mm (Pt1)	=> 1 cm
1,01-2 mm (Pt2)	=> 1-2 cm
2,01-4 mm (Pt3)	=> 2 cm
> 4 mm (Pt4)	=> 2-3 cm

Figure 58. Taille des marges d'exérèse en fonction de l'épaisseur de Breslow (Negrier et al., 2005)

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge d'exérèse d'1cm est recommandée. Si ceci n'est pas possible pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles, une marge de 0.5cm sera réalisée ainsi qu'un contrôle histologique strict des berges. (Haute autorité de santé, 2012)

La chirurgie fonctionnelle est le traitement principal du mélanome des ongles. Cependant, les cas suspects d'invasion osseuse doivent être traités par amputation. (Darmawan et al., 2022)

3) Chimiothérapie

L'agent de chimiothérapie principalement utilisé dans le mélanome métastatique sans localisation cérébrale est la dacarbazine (Levy et al., 2006). C'est un agent alkylant plutôt bien toléré, mais présentant un taux de réponse assez faible (8-20%). La durée médiane de réponse est de 4 à 6 mois, avec une réponse seulement partielle dans la majorité des cas. La survie globale des patients varie de 6 à 9 mois. (Laforest, 2013)

Des effets secondaires à la chimiothérapie avec la dacarbazine sont décrits. Ainsi, on peut noter des troubles digestifs, des syndromes pseudo-grippaux, une photosensibilisation, de l'urticaire ou un érythème pigmenté fixe. L'effet secondaire le plus sévère est un syndrome d'hypersensibilité avec hyperéosinophilie et atteinte hépatique. (Levy et al., 2006)

La chimiothérapie avec la dacarbazine était le traitement de choix pour les mélanomes de stade III non opérables et de stade IV. Cependant, avec les nouvelles options thérapeutiques développées depuis 2011, telles que l'immunothérapie et la thérapie ciblée, la chimiothérapie n'est plus le traitement de choix (Longvert et al., 2019). De plus, le mélanome métastatique est peu sensible à la chimiothérapie. (Laforest, 2013)

D'autres médicaments peuvent être employés, tel que le témozolomide, pro-médicament qui se transforme en MTIC (5-[3-Méthyltriazén-1-yl] Imidazole-4-Carboxamide), métabolite actif de la dacarbazine. Sa particularité est de pouvoir traverser la barrière hématoencéphalique et donc agir contre les métastases cérébrales. Cependant, on ne note pas d'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale par rapport au traitement avec la dacarbazine. (Laforest, 2013)

Les posologies de ces deux traitements sont présentées dans le tableau ci-dessous (Figure 59).

Dacarbazine [®]	200 mg/m ² IV X 4-5 jours toutes les 3 à 4 semaines Ou 800-1000 mg/m ² IV toutes les 3 à 4 semaines
Témozolomide [®]	200 mg/m ² par voie orale 1 fois par jour X 5 jours. Répéter toutes les 4 semaines.

Figure 59. Posologie des agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement du mélanome métastatique (Laforest, 2013)

4) Radiothérapie

A/ Indications

Une radiothérapie peut être envisagée notamment lorsque les marges ne sont pas saines mais non accessibles par chirurgie, dans le cas d'un mélanome desmoplastique (mélanome invasif composé de cellules fusiformes entourées de collagène abondant) ou en cas de récurrence locale après une première chirurgie (Hennequin et al., 2016). Ainsi, les mélanomes des muqueuses principalement situés au niveau de la tête et du cou ont des taux de récurrence élevés du fait de la difficulté d'avoir des marges saines. Une radiothérapie adjuvante est donc utilisée et permet d'améliorer le taux de contrôle local de 62% vs 26% à 3 ans. Toutefois, la survie des patients à 5 ans n'est pas augmentée. (Owens et al., 2003, Troussier et al., 2015)

De plus, la radiothérapie constitue le traitement de choix pour les métastases osseuses symptomatiques, éventuellement associée à la chimiothérapie ou à la chirurgie. (Haute autorité de santé, 2012)

Des études utilisant la radiothérapie en cas de récurrences ganglionnaires après un curage positif ont été réalisées. Elles ont permis de mettre en évidence une diminution du taux de rechute ganglionnaire de 31% à 19%, mais pas d'impact sur la survie sans récurrence ou la survie globale. Une augmentation significative du risque de lymphœdème a aussi été mise en évidence. (Hennequin et al., 2016)

Dans le cadre des métastases cérébrales, la radiothérapie peut également être utilisée seule ou après exérèse. (Haute autorité de santé, 2012)

B/ Doses

En radiothérapie adjuvante (radiothérapie suivant une chirurgie), l'irradiation repose sur un fractionnement classique de 1.8 à 2 Gy par fraction, et jusqu'à 60-70 Gy en 6 à 7 semaines par radiothérapie conformationnelle. Un hypofractionnement n'est pas recommandé en adjuvant pour les mélanomes muqueux (Troussier et al., 2015). Pour des lésions cutanées, la radiothérapie peut être réalisée sur un mode hypofractionné avec le protocole suivant : 30 Gy en 5 fractions par des électrons de 6 à 9 MeV avec bolus. (Hennequin et al., 2016)

En radiothérapie exclusive (radiothérapie sans chirurgie), des études ont montré l'utilisation d'ions carbone ou de protons. Le protocole de soin était en hypofractionnement, avec 16 séances de 4 Gy à raison de 4 séances par semaine. Le taux de contrôle local à 5 ans avec cette technique est de 84%. Cependant, la survie globale à 5 ans est de 27%. (Troussier et al., 2015)

Pour une radiothérapie ganglionnaire, les doses utilisées sont de l'ordre de 45 à 50 Gy avec des doses par fraction de 1.8 à 2 Gy. Un hypofractionnement n'est pas conseillé du fait du risque de lymphœdème. (Hennequin et al., 2016)

C/ Effets secondaires

Des effets secondaires à la radiothérapie sont observables : problèmes cutanés ressemblant à des coups de soleil, changement de couleur de la peau, perte de poils à l'endroit où le rayonnement pénètre le corps, fatigue, nausées (si le rayonnement est dirigé vers l'abdomen). (American cancer society, 2022)

5) Immunothérapie

Le traitement du mélanome cutané par immunothérapie repose sur le développement d'anticorps antagonistes (= inhibiteurs de check-point immunologiques : ICP) qui augmentent l'immunité cellulaire antitumorale, soit dans les organes lymphoïdes lors de la présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques, soit dans l'environnement tumoral en levant l'inhibition des lymphocytes T (LT) lors de leur interaction avec les cellules tumorales. (Longvert et al., 2019, Routier et al., 2014)

Un premier anticorps monoclonal a été développé en 2002 par le laboratoire Pfizer : le Tremelimumab. Cependant, ce développement a été interrompu car des résultats négatifs en phase III d'enregistrement ont été rapportés. (Robert et al., 2011)

Aujourd'hui, deux inhibiteurs sont principalement retrouvés : les inhibiteurs du CTLA4 et les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1.

A/ Inhibiteurs du *cytotoxique T lymphocyte antigen-4* (CTLA4) : Ipilimumab

Le CTLA4 est une molécule exprimée à la surface des LT activés, qui interagit avec B7 à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) afin d'aboutir à un signal d'inactivation du LT. (Routier et al., 2014)

En effet, dans l'immunité anticancéreuse, une liaison entre le ligand B7 présent sur une CPA et la molécule CD28 présente sur un lymphocyte T cytotoxique permet la production d'un signal de costimulation. Un lymphocyte T ayant ainsi reconnu l'antigène et reçu le signal de costimulation est considéré comme activé et peut alors proliférer et se différencier. Cependant dans certains cas, le CTLA4 est retrouvé à la surface du LT cytotoxique et entre en compétition avec la molécule CD28, empêchant la production du signal de costimulation. (Laforest, 2013)

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal ciblant le CTLA4. Il inhibe ce dernier permettant ainsi de maintenir le signal de costimulation. Ainsi, les LT peuvent se différencier et proliférer entraînant une infiltration lymphocytaire dans les tissus tumoraux et, à terme, la lyse tumorale. (Laforest, 2013)

Le nom commercial de l'ipilimumab est Yervoy®. Il présente une AMM depuis 2014 pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés BRAF V600 (Longvert et al., 2019). Un peu plus de 20 % des patients répondant à l'ipilimumab survivent plus de trois ans après le début du traitement, mais seuls 15 % des patients répondent au traitement. On note l'apparition d'une toxicité chez plus de 25 % des patients, pouvant aller jusqu'au décès. (Gesbert et al., 2018)

Les doses thérapeutiques retenues suite aux études sont 3 et 10mg/kg. La dose toxique limitante est 20mg/kg (Robert et al., 2011). Un protocole thérapeutique à base de 3mg/kg en perfusion IV de 90 min toutes les 3 semaines avec un total de 4 doses est décrit. (Laforest, 2013)

L'ipilimumab présente tout de même une toxicité importante et de nombreux effets secondaires sont décrits : prurit (20-26.5% des patients), éruptions maculo-papuleuses diffuses (17-68% des cas), vitiligos localisés en regard des métastases en régression (figure 60), diarrhée (25-50% des cas des patients traités à 10mg/kg), colites inflammatoires rappelant la maladie de Crohn (7-10% des cas), hépatites (3-9% des cas), atteinte endocrinienne (1-8% des cas), pancréatites (1-3% des cas), atteintes oculaires type uvéite ou épisclérite (moins de 2% des cas), neuropathies sensitives ou motrices (1% des cas). La prise en charge de ces toxicités repose surtout sur une corticothérapie à forte dose, des antihistaminiques oraux et

des mesures symptomatiques. Cette corticothérapie n'a pas de retentissement sur la réponse tumorale. (Routier et al., 2014, Robert et al., 2011, Laforest, 2013, Robert, 2011)



Figure 60. Lésion de vitiligo autour de métastases cutanées de mélanome chez un patient traité par ipilimumab (Robert et al., 2011)

Le traitement par l'ipilimumab peut être associé à un traitement par chimiothérapie à la dacarbazine. L'association de ces deux traitements augmente le taux de survie des patients d'environ 10% après 1,2,3 ans par rapport à un traitement de chimiothérapie seul. (Robert et al., 2011)

B/ Inhibiteurs du Programmed death-1/Programmed death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) : Nivolumab et Pembrolizumab

Le PD-1 est exprimé sur certains lymphocytes. Le PD-L1 est son ligand exprimé à la surface des cellules tumorales. La liaison PD-1/PD-L1 entraîne une inactivation des LT. (Routier et al., 2014)

Les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 que sont le nivolumab et le pembrolizumab réactivent donc les LT afin de restaurer une réponse immunitaire anti-tumorale. (Routier et al., 2014)

Ces inhibiteurs présentent une AMM depuis 2015, y compris pour les patients mutés BRAF V600. Le taux de réponse au traitement est plus élevé que pour l'ipilimumab (40% au-delà d'un an (Gesbert et al., 2018)). Le taux de survie est plus important aussi et la tolérance est meilleure (toxicité de l'ordre de 10% (Gesbert et al., 2018)). (Longvert et al., 2019, Routier et al., 2014)

La réponse au traitement est dépendante de plusieurs facteurs, notamment de l'âge. En effet, les patients plus jeunes seraient plus susceptibles de développer une progression rapide de la maladie par rapport aux patients âgés atteints de mélanome métastatique. Les caractéristiques intrinsèques de la tumeur (ex : antigénicité tumorale réduite) et extrinsèques (ex : hormones de genre féminines, stress psychologique, microbiome intestinal) peuvent expliquer l'efficacité réduite du traitement anti-PD1 chez les patients plus jeunes. (Machiraju et al., 2021)

On note tout de même des effets secondaires : fatigue (30%), éruption cutanée (21%), prurit (21%). Le taux d'effets secondaires de grade 3-4 s'élève à 13%. (Routier et al., 2014)

C/ Association des immunothérapies

Une combinaison associant l'ipilimumab et le nivolumab a montré des résultats engageants pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés BRAF V600. (Robert, 2018)

Le taux de réponse suite à une association des immunothérapies est plus élevé : 60 % versus 20 % pour l'ipilimumab et 40 % pour le nivolumab en monothérapie. (Gesbert et al., 2018) Cependant, la toxicité est majeure par rapport à la monothérapie. Des résultats prometteurs pour les patients présentant des métastases cérébrales ont été décrits. (Longvert et al., 2019)

Une optimisation du rapport bénéfice/risque serait l'utilisation du nivolumab (anti PD-1) associé à une dose réduite d'ipilimumab (1mg/kg au lieu de 3mg/kg) : l'efficacité serait semblable mais la toxicité moindre. (Robert, 2018)

Des effets secondaires sont observés chez 93% des patients : éruption cutanée (55%), prurit (47%), fatigue (38%), diarrhée (34%) (Wolchok et al., 2013). Le taux d'effets secondaires de grade 3-4 s'élève à 62%. (Routier et al., 2014)

Un schéma récapitulatif de l'action de l'immunothérapie au niveau du système immunitaire comme décrit précédemment est présenté ci-dessous (Figure 61).

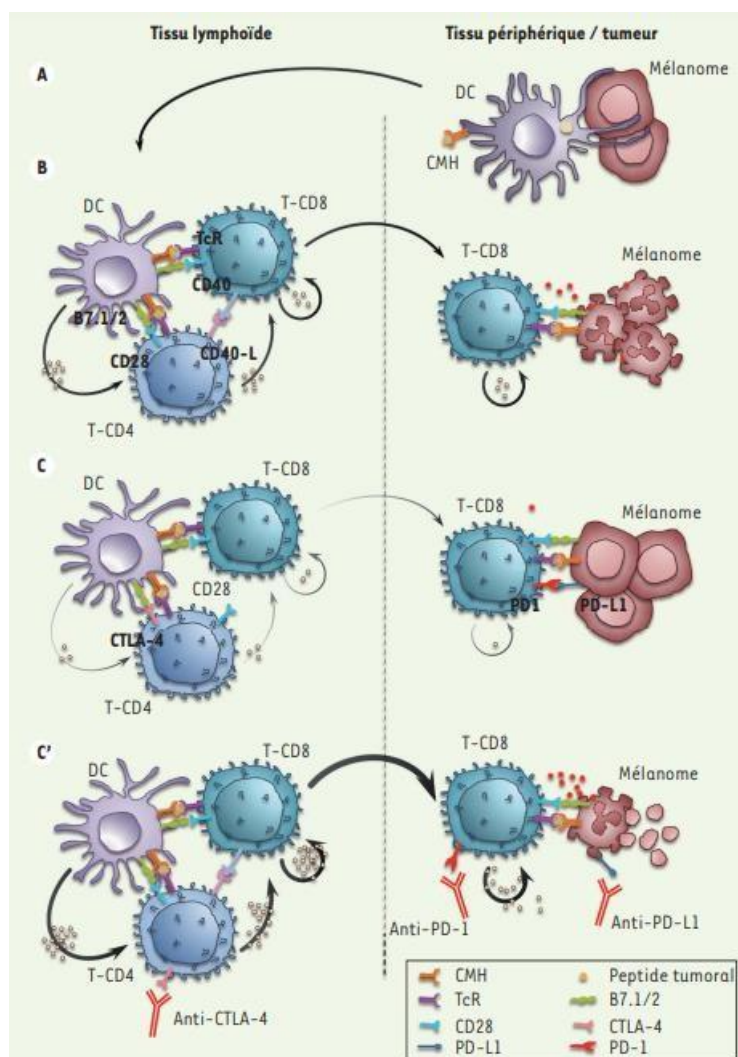


Figure 61. Mélanome et immunothérapie (Gesbert et al., 2018)

L'immunothérapie est indiquée dans le traitement des mélanomes de l'ongle à un stade avancé. (Darmawan et al., 2022)

Environ 30 % des patients ayant répondu à une immunothérapie rechuteront à long terme et développeront une résistance au traitement. (Gesbert et al., 2018)

D/ Autre stratégie innovante : les virus oncolytiques

Une autre stratégie d'immunothérapie a été développée à base de virus herpès simplex-1 (VHS de type 1) génétiquement modifié pour ne plus avoir de tropisme neuronal et produire du *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF), un facteur de croissance stimulant la réponse immunitaire antitumorale. Il s'agit du talimogène laherparepvec (T-VEC) indiqué pour le mélanome métastatique non résecable sans atteinte osseuse, cérébrale, pulmonaire ou viscérale. Cette technique a été validée en octobre 2015 par la FDA et en décembre 2015 par l'European Medicine Agency (EMA). (Longvert et al., 2019, Gougis et al., 2016)

L'injection intratumorale de T-VEC dans les métastases cutanées et/ou ganglionnaires induit une réaction lytique directe (régression des tumeurs injectées) et indirecte (induction d'une réponse immunitaire systémique) (Longvert et al., 2019). En effet, l'oncovirus pénètre dans la cellule tumorale provoquant son apoptose. Les néoantigènes tumoraux sont récupérés par les cellules présentatrices d'antigène et les cellules dendritiques qui activent les LT spécifiques de ces antigènes tumoraux. Les LT seront ensuite capables de reconnaître ces néoantigènes dans tout l'organisme. (Gougis et al., 2016)

Ce principe est présenté sur le schéma ci-dessous (Figure 62).

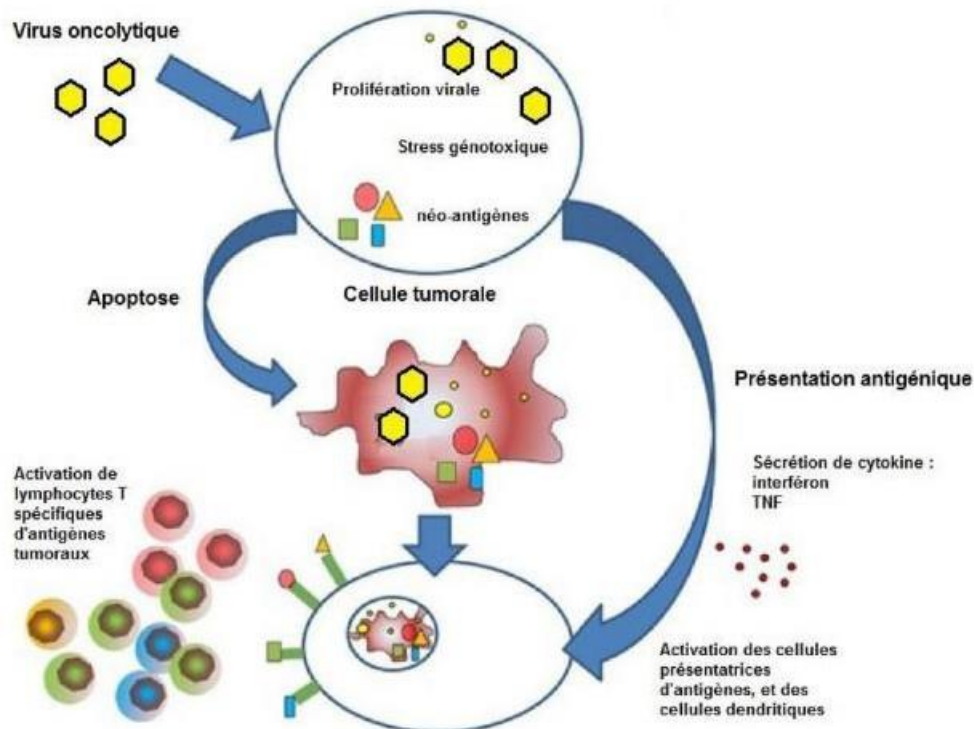


Figure 62. Mélanome et virus oncolytique (Gougis et al., 2016)

L'utilisation de cette technique a montré une augmentation des réponses durables (16% contre 2%) et une augmentation de la survie globale (23.3 mois contre 18.9 mois). (Gougis et al., 2016)

Ce traitement est très bien toléré, les injections intraveineuses étant généralement asymptomatiques. Des effets secondaires notables sont de la fatigue, de la fièvre, des nausées et des réactions au point d'injection. (Gougis et al., 2016)

Un des inconvénients majeurs des virus oncolytiques est qu'ils ont des propriétés pharmacocinétiques particulières. Certains patients ayant déjà été exposés à ces virus expriment déjà des anticorps susceptibles de les neutraliser lorsqu'ils sont injectés par voie intraveineuse. De plus, des études pharmacocinétiques ont montré que ces virus se retrouvent généralement séquestrés dans le foie ou la rate, après recapture par les cellules de Kupffer. Il est donc difficile d'obtenir des concentrations tumorales suffisantes par administration intraveineuse. C'est pourquoi la majorité des virus oncolytiques est efficace en injections locales. (Gougis et al., 2016)

Bien que très prometteuse, cette technique présente une AMM européenne mais n'est pas encore disponible en France. (Longvert et al., 2019)

6) Thérapie ciblée

La mutation de BRAF V600 est l'altération génétique la plus fréquente des mélanomes et concerne 50 à 70% des patients. Ainsi, la kinase BRAF une cible thérapeutique privilégiée.

A/ Premier inhibiteur sélectif de BRAF V600 : le Vemurafenib

Le Vemurafenib, aussi appelé PLX4032 et commercialisé sous le nom de Zelboraf® présente une AMM depuis 2012 (Longvert et al., 2019). Il est indiqué dans le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600E et ne pouvant être inclus dans un essai clinique de thérapie ciblée (Haute autorité de santé, 2012, Robert et al., 2012). C'est un inhibiteur de la forme activée de l'enzyme BRAF sérine-thréonine kinase 33. Il inhibe la phosphorylation et l'activation de la MEK et de l'ERK, réprimant ainsi la prolifération des cellules tumorales exprimant les protéines de la mutation BRAF V600. (Laforest, 2013)

Le traitement se fait par voie orale en prise biquotidienne de 960mg de façon continue jusqu'aux premiers signes d'insuffisance ou progression de la maladie (Laforest, 2013). Une régression tumorale précoce et importante est observée chez plus de 50% des patients (Mourah et al., 2014, Robert et al., 2012, Robert, 2011). Une très bonne réponse initiale au traitement est notée (60-80%) mais une progression de la maladie au bout d'environ 7 mois, du fait d'une résistance acquise, a lieu (Laforest, 2013). Les résistances sont une réactivation de la voie des MAP kinase malgré le blocage de BRAF, des mutations de NRAS ou MEK. (Robert, 2011)

Des effets indésirables sont décrits suite à l'utilisation de ce traitement : photosensibilité (Longvert et al., 2019), arthralgie (60%), éruptions cutanées (30%), apparition de tumeurs

cutanées d'origine kératinocytaire bénignes, intermédiaires ou malignes (20%), fatigue, nausées, diarrhée, prurit. (Robert et al., 2012, Laforest, 2013)

24% des patients traités avec le vémurafénib ont développé un carcinome épidermoïde cutané. Un suivi dermatologique avant, pendant et jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement est recommandé. Ces proliférations cutanées sont dues à une activation paradoxale de la voie des MAP kinases dans les cellules non porteuses de la mutation BRAF. Il est possible de mettre une prophylaxie contre les éruptions cutanées, à base de doxycycline ou minocycline orale. (Robert, 2011)

B/ Autre inhibiteur de BRAF : le Dabrafenib

Le Dabrafenib, aussi appelé SB590885, est un autre inhibiteur de BRAF utilisé dans le traitement du mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

Les essais cliniques ont montré une réponse globale d'environ 50 % des personnes portant cette mutation avec une survie sans progression de la tumeur de 5,3 mois contre 1,6 mois avec un traitement par la Dacarbazine. (Gesbert et al., 2018)

15 à 20% des patients traités avec le Dabrafenib ont développé des carcinomes épidermoïdes en raison d'une activation paradoxale de la voie MAPK dans les cellules normales. La fièvre est aussi un effet secondaire observé (Longvert et al., 2019). La comparaison de la toxicité du Vemurafenib et du Dabrafenib est présentée dans le tableau ci-dessous. (Tableau V)

Tableau V. Comparaison de la toxicité du Vemurafenib et du Dabrafenib (d'après Menzies et al., 2012)

Toxicité	Vemurafenib	Dabrafenib
Hyperkératose	Présent	51%
Hyperkératose palmoplantaire/ érythrodysesthésie	10%	21%
Carcinome cutané à cellules squameuses/kératoacanthome cutané	30%	7%
Eruptions cutanées	41%	22%
Arthralgie	56%	16%
Pyrexie	Non rapporté	15%
Photosensibilité	41%	3%
Hépatite	26%	Non rapporté

C/ Inhibiteurs de MEK : Tramétinib et Cobimétinib

Les inhibiteurs de MEK agissent au niveau de la voie MAPK, en inhibant la phosphorylation de ERK notamment. Plusieurs inhibiteurs sont retrouvés comme le Tramétinib (GSK1120212), le Mirdamétinib (PD-0325901), ou le Selumétinib (AZD6244). (Monzon et al., 2012)

Des études comparatives entre les inhibiteurs de MEK (Tramétinib) et la chimiothérapie à la dacarbazine ont été réalisées chez des patients atteints de mélanomes malins métastatiques. Elles ont montré que la survie médiane sans récurrence était de 4.8 mois avec les inhibiteurs de MEK, 1.5 mois avec la chimiothérapie. (Pierard et al., 2013)

De plus, les effets secondaires sont moins sévères que pour les inhibiteurs de BRAF. Les plus fréquents sont des poussées hypertensives, un exanthème diffus ou une toxicité rétinienne. Aucune survenue de carcinome cutané n'est observée. (Pierard et al., 2013)

D/ Association des inhibiteurs de BRAF et de MEK

Des études ont montré que l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK (respectivement vémurafénib avec cobimetinib et dabrafenib avec tramétinib) était plus efficace que la monothérapie par inhibiteur de BRAF. En effet, les taux de réponse sont de 76% pour l'association versus 54 % pour la monothérapie, la survie sans progression de 12 mois versus 8,8 mois et la survie médiane de 25 mois versus 18 mois. (Longvert et al., 2019)

Une autre étude réalisée sur le traitement de 563 patients atteints de mélanome métastatique avec mutation BRAF V600 par l'association du Dabrafenib (inhibiteur de BRAF) et du tramétinib (inhibiteur de MEK) a montré les résultats ci-dessous (Tableau VI). A 4 et 5 ans, les taux de la survie globale semblent atteindre un plateau témoignant une stabilisation de l'efficacité des traitements. (Robert, 2019)

Les patients n'avaient reçu aucun traitement à l'inclusion dans l'étude puis recevaient 2 doses par jour de 150mg de Dabrafenib et 1 dose par jour de 2mg de Tramétinib. (Robert, 2019)

Tableau VI. Etude de l'association du Dabrafenib et du Tramétinib (Robert, 2019)

	A 3 ans	A 4 ans	A 5 ans
Maladie stabilisée chez X% des patients	23%	21%	19%
Taux de survie globale	44%	37%	34%

Une nouvelle association en 2018 a vu le jour associant l'Encorafénib (anti-BRAF) et le Binimétinib (anti-MEK). Elle présente une efficacité remarquable chez les patients ayant un mélanome avec mutation de BRAF et est très peu toxique (fièvre et photosensibilité sont rapportées). La survie médiane passe de 16.9 mois avec le Vémurafénib à 33.6 mois avec cette association. (Robert, 2018)

Environ 50 % des patients traités en monothérapie par le Dabrafenib ou le Vémurafénib développent une résistance après sept mois (Robert, 2012). Cette résistance diminue en combinant le Dabrafenib ou le Vémurafénib (inhibiteurs de BRAF) avec le Tramétinib (inhibiteur de MEK) et un inhibiteur de la voie IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor)/PI3K.

Des patients porteurs de la mutation BRAF V600E ne répondent pas au traitement de thérapie ciblée : certaines tumeurs ont une résistance innée. D'autres facteurs contribuent à la résistance intrinsèque aux inhibiteurs de BRAF comme une amplification de la cycline D1, la perte du gène suppresseur Rb, la perte de fonction du gène suppresseur PTEN. (Favre, 2014)

E/ Inhibiteurs de c-KIT : Imatinib, Dasatinib et Nilotinib

Les inhibiteurs de c-KIT sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Les trois molécules retrouvées sont l'Imatinib, le Dasatinib et le Nilotinib. Ce sont des molécules administrées par voie orale, différant par leur puissance d'inhibition, leur absorption cellulaire, et leur mécanisme d'interaction avec la kinase. (Monzon et al., 2012)

F/ Importance du génotypage des mélanomes pour l'utilisation de la thérapie ciblée

Pour utiliser une thérapie ciblée, un génotypage des mélanomes doit être réalisé. En effet, il est nécessaire de prescrire un traitement ciblé aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, ceci évitant un traitement inutile, toxique et coûteux aux patients non répondeurs. Ce génotypage est réalisé sur une biopsie ou une pièce opératoire fixée et incluse en paraffine ou plus rarement congelée. L'échantillon doit être suffisamment riche en matériel tumoral ; le pathologiste réalise donc une analyse microscopique et sélectionne les tumeurs contenant au moins 50% de cellules tumorales. (Mourah et al., 2014)

Les différents génotypages réalisés selon les recommandations actuelles sont :

- Génotypage de BRAF pour les patients atteints d'un mélanome métastatique et susceptibles de bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de BRAF
- Génotypage de NRAS pour les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de MEK
- Génotypage de c-KIT pour les patients ayant un mélanome des muqueuses, acrolentigineux, ou chroniquement exposés au soleil, susceptibles de bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de RTK (Mourah et al., 2014)

À l'heure actuelle, seule la recherche de la mutation BRAF est essentielle pour décider du traitement. Pour les patients atteints de mélanome métastatique muté BRAF V600, le traitement de 1ère ligne peut être une thérapie ciblée par inhibiteur de BRAF et MEK, ou une immunothérapie par anti-PD-1.

Pour les patients dont le mélanome n'est pas muté pour BRAF, le traitement de 1ère ligne est l'immunothérapie par anti-PD-1. Quant à l'Ipilimumab (anti-CTLA-4), il peut être utilisé en 1ère ligne en association au Nivolumab ou en 2e ligne après échappement à l'anti-PD-1. (Longvertet al., 2019)

Un résumé des principales voies de signalisation d'intérêt thérapeutique dans le mélanome est représenté ci-dessous. (Figure 63)

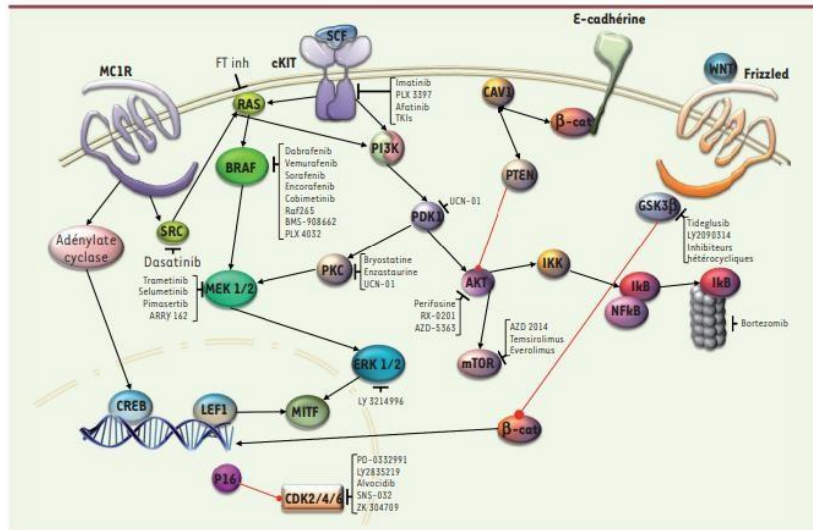


Figure 63. Principaux traitements du mélanome cutané humain (Gesbert et al., 2018)

7) Thérapie vaccinale

A/ Thérapie vaccinale par injection de LT spécifiques

Cette technique consiste à injecter au patient des LT (LT infiltrants la tumeur = TIL) provenant de la tumeur primaire, amplifiés par des doses d'IL2 *ex vivo*. Ces TIL s'activent lorsque leur récepteur reconnaît un peptide spécifique présenté par une cellule dendritique. Cependant, cette technique n'a jamais montré de supériorité par rapport à l'utilisation d'IL2 seule (Ghiringhelli et al., 2006, Dreno et al., 2014). Un préconditionnement antitolerant à base d'anti-CTLA-4 notamment a lieu chez le patient avant de lui transférer les lymphocytes antitumoraux amplifiés. Ce préconditionnement a pour but de contrecarrer l'action de LT suppresseurs présents pouvant freiner l'efficacité des TIL. Ce mécanisme est résumé sur la figure ci-dessous (Figure 64.).

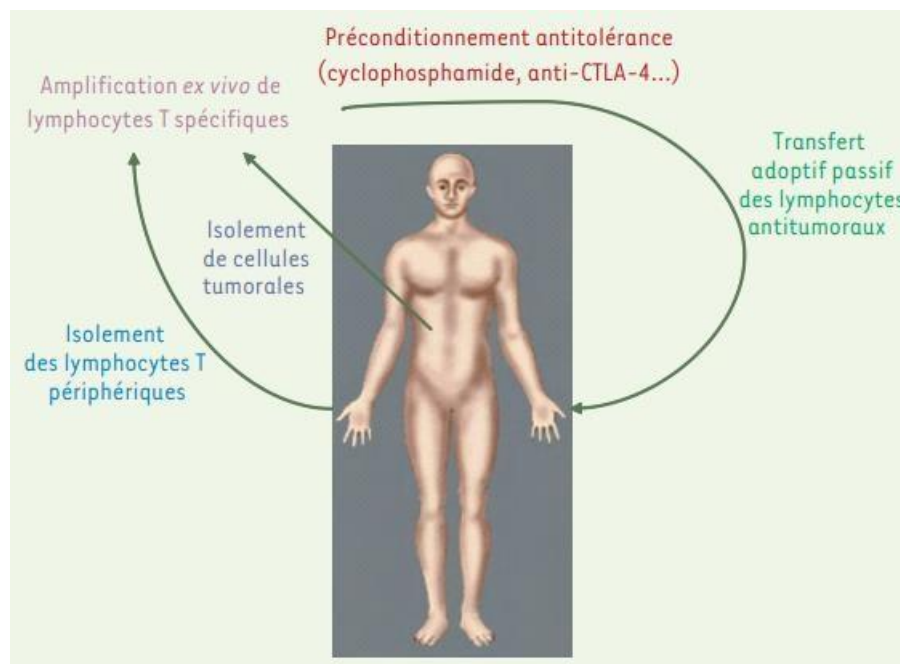


Figure 64. Stratégie de vaccination antimélanome (Ghiringhelli et al., 2006)

B/ Vaccination anti-tumorale

Il existe différents types de vaccins :

- vaccin à cellules tumorales génétiquement modifiées (GMTV),
- vaccination par protéine de choc thermique,
- vaccination par peptides antitumoraux
- vaccination par cellules dendritiques chargées en antigènes tumoraux (Ghiringhelli et al., 2006)

i. Vaccination par cellules tumorales

Il s'agit d'injecter au patient des cellules tumorales autologues ou allogéniques inactivées par irradiations, associées à un adjuvant. Les cellules sont injectées par voie sous-cutanée ou intradermique. L'objectif est ainsi de potentialiser la réponse immunitaire, les cellules tumorales devenant vulnérables aux LT cytotoxiques. (Ghiringhelli et al., 2006, Dreno et al., 2014)

Cette technique présente cependant certaines limites, la difficulté d'extraire et purifier les cellules tumorales ou encore sa faible efficacité (seulement 12% de réponse). (Ghiringhelli et al., 2006)

ii. Vaccination par protéines de choc thermique

Les protéines de choc thermique sont des protéines présentes dans le réticulum endoplasmique et le cytosol, jouant un rôle dans l'homéostasie cellulaire. Ces protéines sont immunogéniques en système autologue. On peut citer pour exemple les protéines HSP70 et gp96, qui, une fois chargées en peptides antigéniques, sont endocytées par les cellules dendritiques induisant leur maturation et la présentation de l'antigène avec les molécules de CMH. (Ghiringhelli et al., 2006)

On note une réponse clinique chez 18% de patients présentant un mélanome métastatique selon des essais cliniques. (Ghiringhelli et al., 2006)

iii. Vaccination par peptides antitumoraux

Le principe de cette vaccination repose sur la mise en place d'une réponse immunitaire spécifique dirigée contre des antigènes présentés par la tumeur, permettant ainsi le contrôle et la destruction des cellules tumorales. Les antigènes tumoraux identifiés dans le cas du mélanome sont de type *Melanoma-Associated Antigen-A1 (MAGE-A1)* (premier antigène identifié comme pouvant être reconnu par les LT). Des peptides provenant de ces antigènes peuvent être présentés par la molécule du CMH et induire une réponse immunitaire. On a alors production de LTCD8 spécifiques. (Ghiringhelli et al., 2006, Dreno et al., 2014)

Une vaccination avec des néoépitopes mutés s'est révélée plus efficace selon des études. (Depil et al., 2018)

Le taux de réponse est faible (<7%) et le bénéfice clinique est estimé à 20%. On note un délai assez long avant administration du vaccin du fait du temps nécessaire à la détermination des néoépitopes et à la phase de production. Ainsi, il est préférable d'utiliser un antigène partagé au début ou de débiter par un traitement anti-PD1 et d'ajouter la vaccination ultérieurement. Par exemple, une étude ajoute un vaccin néoépitopique personnalisé après 3 mois de Nivolumab. (Depil et al., 2018)

Cette technique présente des inconvénients, notamment l'instabilité des peptides, la nécessité de réaliser le typage HLA (Antigène Leucocytaire Humain) du patient et connaître le profil antigénique de la tumeur. (Ghiringhelli et al., 2006, Dreno et al., 2014)

iv. Vaccination par cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont les seules cellules présentatrices d'antigène capables d'initier une réponse lymphocytaire T. Elles induisent une tolérance ou activent les lymphocytes via production d'IL12. (Ghiringhelli et al., 2006)

Les cellules dendritiques utilisées sont chargées en antigènes tumoraux, en lysats tumoraux ou en corps apoptotiques. Une fusion entre les cellules dendritiques et les cellules tumorales est possible afin d'améliorer la présentation antigénique. (Dreno et al., 2014)

Le principe de cette vaccination et les réponses immunitaires de type Th1 ou Th2 qui en découlent sont schématisés ci-dessous (Figure 65). Lors de la phase de sensibilisation, la cellule dendritique présentatrice de l'antigène tumoral active les voies Th1 et Th2 grâce à l'expression de molécules de co-stimulation et du complexe majeur d'histocompatibilité II activant les LT-CD4. Les voies Th1 et Th2 permettent ensuite la sécrétion respectivement d'interféron- γ et d'interleukines 4 et 5, molécules présentant une activité anti-tumorale.

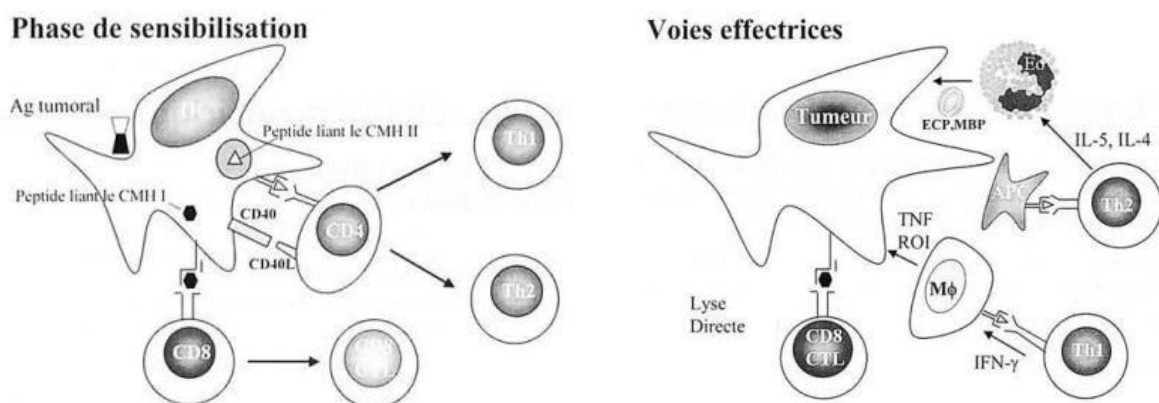


Figure 65. Principe de la vaccination par cellules dendritiques (Toungouz et al., 2001)

Aucun protocole de vaccination n'est vraiment convaincant.

8) Thérapies d'avenir

A/ Cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

La thérapie cellulaire CAR-T est une technique d'immunothérapie unique pour chaque patient. En effet, elle consiste à prélever des lymphocytes T chez un patient donné par aphérèse. Ces lymphocytes sont modifiés génétiquement ex vivo afin de pouvoir générer des Récepteurs Antigéniques Chimériques (CAR) à leur surface. Grâce à ces récepteurs, ces lymphocytes T ont la capacité de reconnaître spécifiquement la tumeur du patient. Après multiplication in vitro, ils sont réinjectés au patient par perfusion. Ces cellules ainsi modifiées sont appelées les cellules CAR-T. (Simon et al., 2018)

Cette technique a montré un fort potentiel dans le traitement des hémopathies malignes, mais les résultats de cette thérapie avec les tumeurs solides sont beaucoup plus décevants. Cette différence peut avoir plusieurs explications :

- Les cellules CAR-T doivent migrer vers le site tumoral, c'est-à-dire quitter les vaisseaux sanguins et atteindre le site tumoral, contrairement aux hémopathies malignes où les cellules CAR-T restent dans les vaisseaux
- Une fois arrivées sur le site de la tumeur, les cellules CAR-T doivent lutter notamment contre les cytokines sécrétées par les cellules T régulatrices, les empêchant d'être efficacement actives contre les cellules cancéreuses
- Enfin, il s'agit de trouver un antigène cible idéal, exclusivement exprimé par les cellules tumorales pour éviter une reconnaissance des tissus sains. (Simon et al., 2018)

Ainsi, bien qu'étant une technique très prometteuse dans le traitement du mélanome, différents problèmes restent à l'étude.

B/ Nanotechnologies

Des recherches sur l'utilisation des nanotechnologies dans le traitement du mélanome sont en cours. L'avantage de ce système est d'avoir une administration ciblée des médicaments, d'améliorer la pharmacocinétique et la biodisponibilité, et de limiter les effets secondaires systémiques. Ce système permet aussi de réduire l'élimination des médicaments, de prolonger leur demi-vie et, ainsi, d'utiliser des doses plus faibles. (Zeng et al., 2022)

L'approche la plus importante est l'utilisation de systèmes de délivrance des médicaments à nanoporteurs. Les molécules actives des médicaments sont ainsi transportées jusqu'à la tumeur en utilisant les nanoparticules comme support. Les nanosystèmes utilisés dans le traitement du mélanome comprennent les systèmes lipidiques, les nanoparticules inorganiques, les systèmes polymères et les nanosystèmes naturels. (Zeng et al., 2022)

Les systèmes lipidiques comprennent les nanoémulsions, les nanoparticules lipidiques solides et les liposomes. Ces systèmes sont biodégradables, d'une grande stabilité physique et présentent peu d'effets secondaires. Les liposomes spécifiquement augmentent la demi-vie de circulation du médicament et améliorent l'efficacité du médicament (étude menée avec le paclitaxel, agent anti-microtubules) (Zeng et al., 2022). Ils peuvent aussi intervenir dans le développement de vaccins, comme le Lipovaxin-MM utilisé dans le traitement du mélanome métastatique. (Gargett et al., 2018)

Les nanoparticules inorganiques comprennent les nanoparticules de silice, de cuivre, d'or et les nanotubes. Ces systèmes sont décelables par imagerie mais doivent souvent être couplés avec d'autres ligands de ciblage pour cibler la région voulue. (Zeng et al., 2022)

Les systèmes polymères comprennent des micelles polymères, des nanosphères, des nanoparticules polymères, des hydrogels et des dendrimères. La limite de ces polymères est de présenter une faible stabilité physique et une forte toxicité clinique, ce qui limite leur utilisation clinique. (Zeng et al., 2022)

Enfin, les exosomes sont des vésicules cellulaires pouvant être utilisées comme véhicules pour l'administration de vaccins thérapeutiques dans le mélanome. (Zeng et al., 2022)

XII- Education thérapeutique et suivi des patients

1) Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique des populations et spécifiquement les méthodes de protection solaire sont primordiales dans la prévention du mélanome, notamment chez les enfants et les adolescents. (Haute autorité de santé, 2012)

Les principales règles de photoprotection sont : (American society of clinical oncology, 2021)

- Limiter l'exposition solaire entre 10h et 16h
- Porter des vêtements de protection solaire (chapeaux, lunettes de soleil, T-shirt)
- Utiliser un écran solaire à large spectre protégeant contre les rayons UVA et UVB, et ayant un facteur de protection solaire d'au moins 30.
- Ne pas utiliser de lampes solaires, cabines ou salons de bronzage

Le patient doit également être formé à l'auto-examen cutané qui permet le dépistage d'un nouveau mélanome et la détection d'une récurrence. Un dépistage dermatologique de ses apparentés au premier degré doit être recommandé du fait du risque de mélanome familial (environ 10 % des cas). (Haute autorité de santé, 2012)

2) Suivi des patients

Un suivi des patients est primordial afin de détecter les récurrences locales, d'éventuelles métastases ou un autre cancer cutané. (Haute autorité de santé, 2012)

A/ Surveillance clinique

Le suivi des patients traités pour un mélanome cutané est principalement clinique, les examens complémentaires étant dépendant des symptômes et du stade de la maladie. L'examen clinique comprend notamment l'examen (inspection et palpation) de tout le tégument (en particulier de la cicatrice et des aires ganglionnaires), permet la recherche de l'apparition d'un nouveau mélanome, de récurrences, et évalue d'éventuelles complications liées au traitement. (Haute autorité de santé, 2012)

La fréquence de surveillance après exérèse d'un mélanome primitif est décrite dans le tableau ci-dessous. (Tableau VII)

Tableau VII. Modalités de surveillance après exérèse d'un mélanome primitif (Saiag et al., 2002)

Mélanome in situ	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an pendant 5 ans Autosurveillance
Mélanome <1.5mm	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 10 ans, puis une fois par an à vie
Mélanome >1.5mm ou si régression quelque soit l'épaisseur	Surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an à vie

B/ Surveillance par imagerie

La surveillance par imagerie est dépendante du stade du mélanome.

Pour un mélanome de stade I, aucun examen d'imagerie complémentaire n'est à réaliser en dehors de signes d'appel. (Haute autorité de santé, 2012)

Pour les mélanomes de stades IIA et IIB, le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années. Aucun autre examen d'imagerie n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients recevant un traitement adjuvant. (Haute autorité de santé, 2012)

Pour les mélanomes de stades IIC et III, le bilan est optionnel. Il est fait sur avis spécialisé et repose sur une échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années, un scanner abdomino-pelvien, cérébrale et thoracique et parfois une TEP-FDG qui peuvent être pratiqués pour la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas. (Haute autorité de santé, 2012)

C/ Surveillance dermatologique

La surveillance dermatologique est dépendante des mutations retrouvées et de la symptomatologie du patient. Les recommandations sont présentées dans le tableau ci-dessous. (Tableau VIII.)

Tableau VIII. Modalités de surveillance dermatologique (Avril et al., 2015)

	Muté CDKN2A, CDK4 ou BRCA1	Non muté CDKN2A, CDK4 ou BRCA1
Développement d'un mélanome	Surveillance selon les recommandations du SOR/SFD mélanome 2005, surveillance semestrielle à vie. <i>En option : examen de vidéodermoscopie numérique initial à M0, M3 et M12 puis semestriel + photographie corporelle totale annuelle.</i>	Surveillance usuelle du mélanome par un dermatologue, examen dermatologique semestriel si facteurs de risques associés (bcp de naevus, naevus atypiques, forte exposition solaire, phototype I ou II, variants MC1R ou MITF), ou examen annuel si pas de facteurs de risque
Asymptomatique	Surveillance dermatologique semestrielle à vie. <i>En option : examen de vidéodermoscopie numérique initial à M0, M3 et M12 puis semestriel + photographie corporelle totale annuelle</i>	Examen dermatologique semestriel si facteurs de risque ou annuel si aucun facteurs de risque

PARTIE III : Mélanome chez le chien

I- Epidémiologie et évolution

On trouve différents mélanomes chez le chien : le mélanome cutané, le mélanome oral, le mélanome digité et le mélanome oculaire (nous ne traiterons pas de ce dernier type dans cette thèse). (Magnol et al., 2001)

Le mélanome cutané représente 0.8-2% des tumeurs cutanées canines. Il présente le plus souvent un comportement bénin, sauf pour les mélanomes se développant au niveau des jonctions mucocutanées (Nishiya et al., 2016). Il survient chez des chiens à la peau fortement pigmentée. Les races prédisposées sont le schnauzer, le terrier écossais, le scottish terrier, le caniche, le teckel, le cocker spaniel, le chow-chow et le setter gordon. (Nishiya et al., 2016, Smith et al., 2002)

Le mélanome digité (unguéal, interdigité ou au niveau du coussinet) est le 2^e cancer le plus fréquent au niveau des extrémités digitées chez le chien. Il présente une invasion locale importante : 5-58% des chiens présentent une lyse osseuse. De plus, une invasion à distance est non négligeable : on note des métastases chez 30-40% des chiens. Le comportement de ce type de mélanome étant très agressif, il implique souvent une amputation (Nishiya et al., 2016). Les races prédisposées sont le labrador et le rottweiler. (Grassinger et al., 2021)

Le mélanome oral est la tumeur maligne buccale la plus courante (entre 14.4% et 45.5% de toutes les tumeurs orales, les tumeurs buccales représentant 6 à 7% des cancers chez le chien). C'est le 2^e cancer oral le plus fréquent chez le chien, (Nishiya et al., 2016) et le 4^e cancer le plus fréquent après les tumeurs mammaires, les tumeurs cutanées et les lymphomes. De plus, c'est la tumeur linguale la plus fréquente (23-26% des tumeurs linguales), avec une prédisposition particulière pour les chow-chow et les shar-peï (Nishiya et al., 2016). On le retrouve principalement au niveau de la muqueuse gingivale. Les chiens de race de petite taille et avec les muqueuses orales pigmentées sont prédisposés aux mélanomes buccaux (cocker, caniche, pékinois, setter gordon, chow chow, golden retriever, teckel, chiens croisés). Le plus fréquemment, il touche des animaux entre 10.5 et 12 ans, avec un âge moyen à 11.4 ans (Nishiya et al., 2016). Les études se contredisent quant à la prédisposition sexuelle : certaines affirment qu'il n'y a pas de prédisposition démontrée (Desmas, 2014), tandis que d'autres affirment que le mélanome touche 4 fois plus de mâles que de femelles. (Soyer et al., 2011, Smith et al., 2002)

C'est une maladie très agressive avec atteinte osseuse dans 57% des cas, métastases dans les nœuds lymphatiques entre 30.3 et 74% des cas, métastases dans les poumons ou autres organes entre 14 et 92% des cas (Nishiya et al., 2016). Les sites métastatiques incluent les nœuds lymphatiques, les poumons, le foie, les méninges et les glandes surrénales. (Vail et al., 2020)

Les mélanomes achromiques sont possibles pour 25 à 32% des cas ; la dédifférenciation des cellules tumorales est très avancée dans ce cas. La perte de coloration est donc un critère d'agressivité.

II- Facteurs favorisants

Chez l'homme, le mélanome est surtout causé par des mutations induites par des expositions intenses et répétées aux UV. Cependant, la présence de poils chez le chien protège la peau du soleil, les UV sont donc moins susceptibles d'être un agent causal principal. L'étiologie du mélanome chez le chien reste mal connue. (Vail et al., 2020)

Plusieurs facteurs étiologiques pourraient être impliqués dans la survenue d'un mélanome chez le chien : la consanguinité, un traumatisme, une exposition chimique, des hormones, une susceptibilité génétique. La lumière du soleil peut être impliquée dans les mélanomes cutanés au niveau de zones exposées au soleil (face), mais ne semble pas être impliquée dans les mélanomes de la cavité buccale. D'autres facteurs tels que la présence de cellules pigmentées, la présence d'agents chimiques, le microbiote buccal et l'inflammation peuvent être des facteurs étiologiques. (Nishiya et al., 2016)

La prévalence de la maladie étant plus grande pour certaines races, ceci accentue le fait que la survenue d'un mélanome chez le chien peut avoir une composante génétique. Des modifications génétiques et épigénétiques dans les mélanocytes conduisant à l'altération de l'expression ou de la fonction de gènes ou protéines impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose sont probablement impliqués dans la survenue de mélanomes (Nishiya et al., 2016). Dans l'étude de Grassinger, les rottweilers et les labrador retrievers avaient un risque significativement plus élevé de développer un mélanome que les chiens croisés. Or, ces deux races partagent une forte proportion de séquences d'ADN et semblent être étroitement liées : un facteur génétique commun sous-jacent peut donc être supposé. (Grassinger et al., 2021)

III- Classification TNM

Tout comme chez l'homme, une classification TNM est décrite chez le chien. On retrouve les mêmes critères : T (épaisseur de la tumeur), N (atteinte des ganglions lymphatiques) et M (étude des métastases à distance). Elle permet de déterminer le stade clinique de la maladie. Elle est présentée ci-dessous (Figure 66.).

Stade I : T1 N0 M0
Stade II : T2 N0 M0
Stade III : T2 N1 M0 ou T3 N0 M0
Stade IV : M1, quel que soit le T ou le N
T : Tumeur primitive
T1 Tumeur ≤ 2 cm de diamètre
T2 Tumeur 2-4 cm de diamètre
T3 Tumeur > 4 cm de diamètre
N : Nœuds lymphatiques de drainage
N0 Pas d'évidence de métastase au ganglion de drainage
N1 Évidence de métastase au ganglion de drainage
N2 Nœud lymphatique adhérent
M : Métastase distante
M0 Pas d'évidence de métastase distante
M1 Évidence de métastase distante

Figure 66. Classification TNM du mélanome canin (Ramery, 2017)

L'établissement du stade clinique inclut l'évaluation des nœuds lymphatiques régionaux et l'examen de la cavité thoracique via une radiographie thoracique (3 vues : face + profil droit et profil gauche) ou un scanner. (Vail et al., 2020)

Des métastases dans les nœuds lymphatiques sont présentes chez environ 70% des chiens présentant une lymphadénomégalie et chez 40% des chiens ayant des nœuds lymphatiques de taille normale. Une échographie abdominale ou un scanner abdominal peuvent être envisagés chez des chiens présentant un mélanome de la cavité buccale ou des extrémités digitées du fait du risque de métastases dans cette région. (Vail et al., 2020)

IV- Clinique

Comme il a été évoqué, quatre types de mélanomes sont décrits chez le chien : le mélanome cutané (11% des cas), le mélanome des extrémités digitées (8% des cas), le mélanome buccal (56% des cas) et le mélanome oculaire (2% des cas). (Soyer et al., 2011)

1) Mélanome cutané

Le mélanome cutané chez le chien peut être bénin (la plupart des cas) ou malin.

Dans le cas d'un mélanome cutané bénin, la tumeur est souvent isolée, de petite taille (<2cm), pigmentée, ferme et mobile. On le retrouve surtout au niveau de la face (près des paupières), du tronc ou des extrémités. (Nishiya et al., 2016)

Dans le cas d'un mélanome cutané malin, la tumeur est à croissance rapide, souvent ulcérée et pigmentée (gris, brun, noir) et mal délimitée. On le retrouve surtout au niveau de la tête, du ventre ou du scrotum (Nishiya et al., 2016). Dans ce cas, une biopsie et une analyse immunohistochimique sont à réaliser pour préciser le diagnostic et exclure les autres types de tumeurs, surtout si la masse n'est pas pigmentée. (Vail et al., 2020)

L'aspect macroscopique d'un mélanome cutané chez un chien est représenté ci-dessous (Figure 67.)



Figure 67. Représentation macroscopique d'un mélanome cutané canin (Prouteau et al., 2019)

De manière général, le mélanome cutané canin présente un potentiel métastatique assez faible (10-15% des cas). (Soyer et al., 2011)

L'aspect cytologique d'un mélanome cutané bien différencié est présenté ci-dessous (Figure 68.). On note la présence de nombreux pigments de mélanine apparaissant noirâtres et

obscurcissant les détails cytomorphologiques. Cette photo a été prise suite à une coloration de May-Grünwald-Giemsa, à l'objectif à immersion x100. (Ramery, 2017)

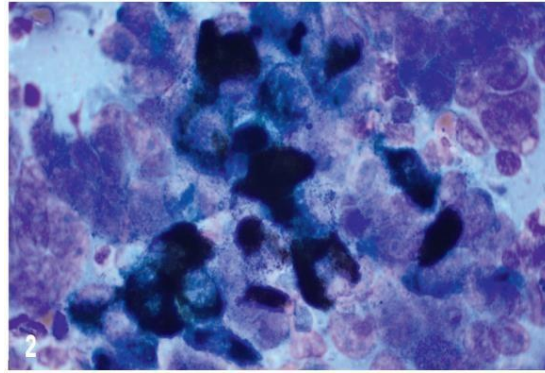


Figure 68. Représentation cytologique d'un mélanome cutané canin (Ramery, 2017)

2) Mélanome unguéal

Le mélanome sous-unguéal est le deuxième plus fréquent néoplasme digital après le carcinome épidermoïde (Grassinger et al., 2021). Il est malin dans 2/3 des cas. (Ramery, 2017) Marino et al. ont rapporté des preuves radiographiques de métastases dans 58 % des cas, métastases plus fréquentes chez certaines races de chiens (surtout setter irlandais et golden retriever), avant ou peu après la chirurgie, et une durée médiane de survie de 12 mois (Smith et al., 2002, Soyer, 2011). Marino signale 32% de métastases pulmonaires au moment du diagnostic du mélanome digité. 24% des néoformations nodulaires de cette région seraient des mélanomes. (Magnol et al., 2001)

Les doigts affectés par le mélanome sous-unguéal ont souvent des ongles déformés, la croissance d'une masse au niveau du lit de l'ongle, ou une paronychie (inflammation au niveau des replis situés autour des ongles). (Grassinger et al., 2021)

Le mélanome sous-unguéal peut entraîner la destruction des os phalangiens, mais moins fréquemment (5 %) que dans les cas de carcinome épidermoïde sous-unguéal (80 %). (Smith et al., 2002)

L'aspect macroscopique d'un mélanome digité chez un chien est représenté ci-dessous (Figure 69.) Sur la 2^e photo, on note une saillie exophytique effaçant et envahissant l'os phalangien sous-jacent.

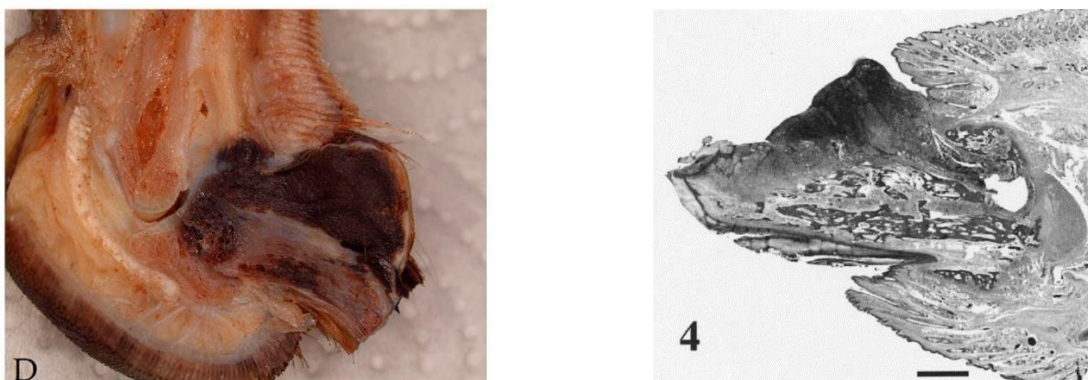


Figure 69. Représentation macroscopique et histopathologique d'un mélanome digité canin (Smith et al., 2002, Grassinger et al., 2021)

L'aspect cytologique d'un mélanome digité est présenté ci-dessous (Figure 70.). Cette photo a été prise suite à une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine. (Grassinger et al., 2021)

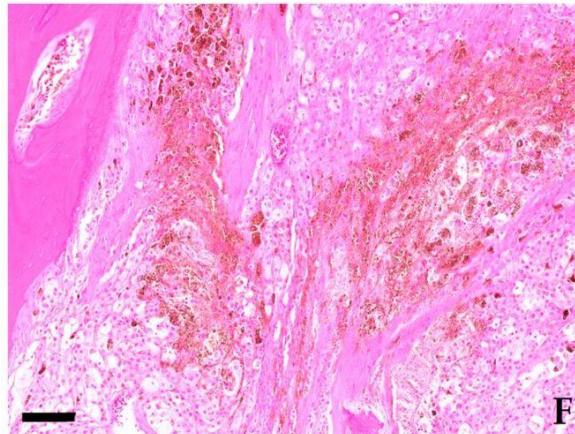


Figure 70. Représentation cytologique d'un mélanome digité canin (Grassinger et al., 2021)

3) Mélanome buccal

Le mélanome buccal canin est le plus proche du mélanome décrit chez l'homme. C'est la forme la plus agressive, présentant déjà des métastases dans 80% des cas au moment du diagnostic. (Soyer et al., 2011)

On le retrouve majoritairement au niveau des gencives (42% des cas), mais aussi au niveau des lèvres, du palais, de la langue, des amygdales ou du pharynx. La fréquence d'apparition d'un mélanome buccal en fonction de la localisation est présentée dans le tableau ci-dessous. (Tableau IX.)

Tableau IX. Fréquence d'apparition d'un mélanome buccal canin en fonction de la localisation (Spangler et al., 2006)

Localisation	Fréquence d'apparition
Gencive	42%
Muqueuse labiale/buccale	38%
Palais	11%
Langue	7%
Amygdale	0%
Pharynx	2%

Les mélanomes buccaux se présentent généralement sous forme de masses solitaires, sessiles, de taille importante, égale ou supérieure à 2 cm, à croissance rapide, provoquant une nécrose par ischémie (Campagne et al., 2010). Ils peuvent être de forme très variable : dômes, nodules, masses lobulées, maculeuses ou polypeuses. Leur couleur varie entre noir, bleu foncé, gris, marron ou rouge. Ils peuvent également être achromiques. (Campagne et al., 2010)

Les propriétaires viennent souvent en consultation pour la mauvaise haleine de leur chien ou pour l'effet des métastases.

L'aspect macroscopique d'un mélanome buccal chez un chien est représenté ci-dessous (Figure 71.) La photo de gauche représente un mélanome buccal au niveau du maxillaire et celle de droite représente un mélanome buccal au niveau de la mandibule.



Figure 71. Représentation macroscopique d'un mélanome buccal canin (Nishiya et al., 2016)

Au niveau cytologique, on note des cellules pléomorphes ovales à fusiformes, simples ou regroupées dans un agrégat. Les cellules contiennent des granules de mélanine vert foncé à noir et des noyaux atypiques de taille variable. Des granules de mélanine libre sont présents dans le fond du frottis. (Bonfanti et al., 2015)

L'aspect cytologique d'un mélanome buccal est présenté ci-dessous (Figure 72.).

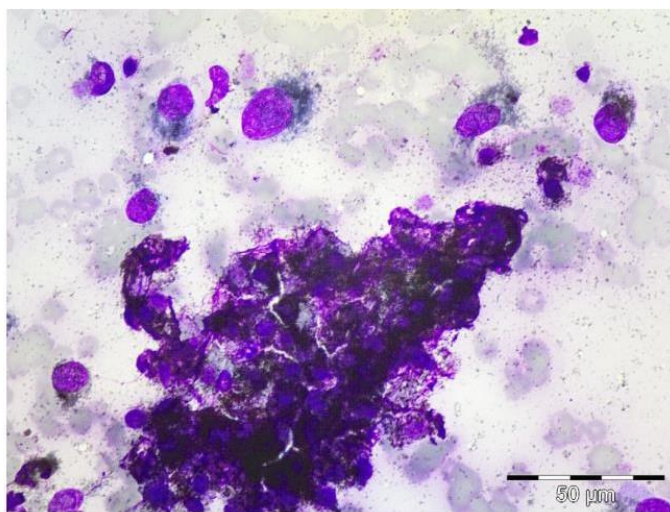


Figure 72. Représentation cytologique d'un mélanome buccal canin (Bonfanti et al., 2015)

Les mélanomes buccaux canins peuvent être achromiques (1/3 des mélanomes chez le chien (Nishiya et al., 2016)). Les critères cytologiques de malignité sont présents : gigantisme, polymorphisme, anisocytose et anisocaryose marquées, nucléole proéminent et irrégulier, mitoses asynchrones (Ramery, 2017). Une représentation cytologique d'un mélanome buccal achromique canin est présentée ci-dessous au grossissement x100 à gauche et x1000 à droite (Figure 73.). Au faible grossissement, on note des cellules épithélioïdes (flèches noires) sur un fond de frottis faiblement hémorragique. Au fort grossissement, ces cellules semblent isolées, ronde à fusiformes et de taille moyenne à grande. Le rapport nucléocytoplasmique est moyen à assez élevé, avec un noyau rond à ovoïde, une chromatine réticulée et un gros nucléole central (flèches rouges). Le cytoplasme est basophile et clair sans granulation de mélanine. On note certains critères de malignité comme cités ci-dessus comme une

anisocaryose, une anisocytose, une augmentation du rapport nucléocytoplasmique et une macronucléation. (Piane et al., 2014)

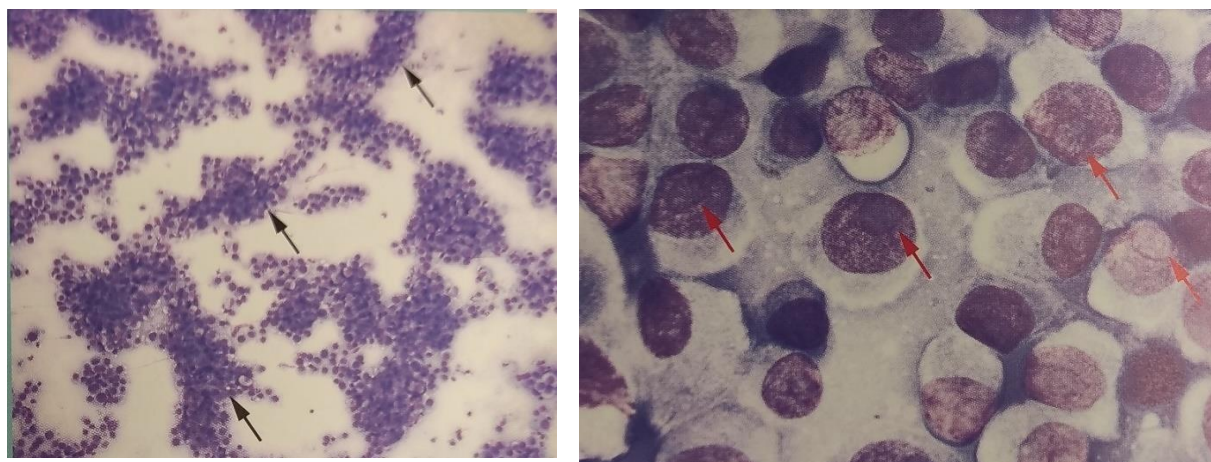


Figure 73. Représentation cytologique d'un mélanome buccal achromique canin (Piane et al., 2014)

Différentes méthodes de prélèvements pour analyse cytologique sont possibles. Elles ont été comparées dans une étude réalisée par Bonfanti et al. Les méthodes utilisées sont une aspiration à l'aiguille fine (FNA), une technique sans aspiration (FNI) et un frottis d'impression (IS) réalisées au niveau de masses de la cavité buccale de chiens. La sensibilité et la spécificité les plus élevées pour le diagnostic de ces tumeurs ont été enregistrées à l'aide de la technique FNI. En effet, en insérant l'aiguille dans la tumeur sans aspiration (on tire le piston de la seringue et les cellules entrent par capillarité), les cellules sont collectées avec des dommages limités permettant une meilleure préservation des éléments cytologiques nécessaires au diagnostic (Bonfanti et al., 2015). La technique sans aspiration reste donc la technique de choix pour le prélèvement et l'analyse cytologique du mélanome buccal canin.

Enfin, le mélanome buccal canin peut être bénin dans de rares cas. La comparaison histologique entre un mélanome canin des lèvres bénin et malin est présentée sur la Figure 74. Pour le mélanome bénin (photo de gauche), les cellules sont grandes, rondes ou ovales, et légèrement pigmentées. Les noyaux sont de petite taille avec une chromatine condensée et des nucléoles discrets. Pour le mélanome malin (photo de droite), les cellules varient en taille et en forme, et sont peu pigmentées. Les noyaux sont gros et possèdent un ou plusieurs nucléoles proéminents. Les deux photos ont été prises suite à une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, et au grossissement x400. (Schultheiss, 2006)

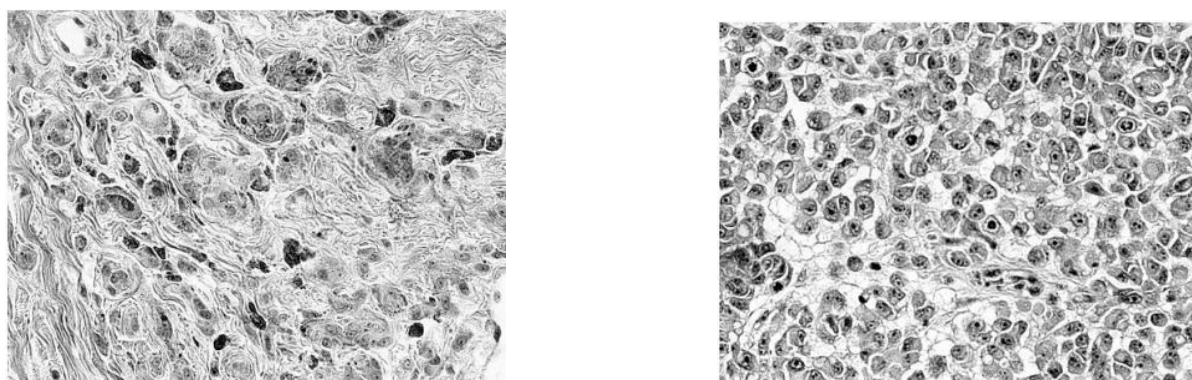


Figure 74. Représentations cytologiques d'un mélanome des lèvres canin bénin (gauche) et malin (droite) (Schultheiss, 2006)

V- Diagnostic

Les signes d'appel les plus fréquents motivant les propriétaires à venir en consultation pour un mélanome buccal sont une dysphagie, une halitose, un ptyalisme, des saignements ou une fracture de la mandibule (Smith et al., 2002, Desmas, 2014). Dans le cas du mélanome cutané et du mélanome unguéal, c'est l'apparition du nodule et la déformation de la griffe, respectivement, qui alertent les propriétaires.

1) Diagnostic clinique et bilan d'extension

Le diagnostic du mélanome buccal canin survient toujours à des stades cliniques avancés :

- au stade II (= ostéolyse) dans le meilleur des cas : 57% des cas,
- au stade III (métastases ganglionnaires) : 41-74% des cas (Magnol et al., 2001)
- au stade IV (métastases à distance, notamment pulmonaires) : 14-92% des cas (Soyer et al., 2011).

C'est une tumeur maligne à métastases précoces, qui croît par « flambées » car c'est une tumeur très immunogène. Les poumons peuvent alors être envahis de petits nodules noirâtres. Les mélanomes oraux canins ont un haut degré de malignité : infiltration locale et métastases fréquentes aux nœuds lymphatiques régionaux et aux poumons (taux de métastase allant jusqu'à 80%). (Desmas, 2014)

Ainsi, un diagnostic de mélanome buccal chez les animaux domestiques entraîne généralement un pronostic sombre. (Smith et al., 2002)

Les sites les plus communs des métastases d'un mélanome sont les nœuds lymphatiques régionaux, les poumons, les viscères dont le cœur (Smith et al., 2002). Les métastases viscérales sont retrouvées dans les poumons, le foie, ainsi que dans l'encéphale après une dissémination principalement par voie lymphatique mais aussi possible par voie sanguine. Des métastases se disséminent également souvent dans les structures osseuses sous-jacentes, dans le cas des mélanomes de la cavité buccale et des doigts. (Campagne et al., 2010)

Afin de diagnostiquer un mélanome chez un chien, il s'agit d'abord de faire une cytoponction de la masse. Dans un second temps, le recours à l'histopathologie et aux immunomarquages est nécessaire pour préciser le degré d'agressivité et une cytoponction des nœuds lymphatiques de drainage permet de compléter le diagnostic. La classification TNM est aussi utilisée. (Soyer et al., 2011)

Les critères histopathologiques à rechercher sont l'index mitotique et la recherche d'embolies et métastases lymphatiques, permettant ainsi de classer le mélanome en malin ou bénin. L'immunomarquage permet de préciser le pronostic s'il est difficile de dire si la tumeur est maligne ou bénigne et de confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur si elle est très indifférenciée. (Soyer et al., 2011)

Du fait du haut potentiel de malignité des mélanomes buccaux canins, un bilan d'extension est à réaliser systématiquement. Il comprend :

- une anamnèse complète, un examen clinique détaillé, des analyses sanguines (numération formule + biochimie), une analyse d'urine (Desmas, 2014)
- un examen scanner pour évaluer s'il y a ostéolyse ou non, déterminer le stade clinique, visualiser les nœuds lymphatiques rétropharyngiens et aider à une prise en charge chirurgicale éventuelle (Soyer et al., 2011)
- un examen cytologique pour les tumeurs cutanées et/ou tomographie des nœuds lymphatiques pour les tumeurs buccales est essentiel au pronostic. On note entre 40 et 70% de métastases ganglionnaires lors du diagnostic d'un mélanome buccal

(Soyer et al, 2011). L'examen cytologique est réalisé suite à une cytoponction à l'aiguille fine des nœuds lymphatiques régionaux, quelle que soit leur taille, ipsilatéraux et controlatéraux (Desmas, 2014, Vail et al., 2020)

- un bilan d'extension thoracique : radios (2 faces + profil) ou scanner afin de détecter les métastases le plus tôt possible. 30-75% de métastases à distance sont décrites lors du diagnostic du mélanome buccal malin. (Soyer et al., 2011)

2) Utilisation de marqueurs d'aide au diagnostic

L'aspect histopathologique peut ressembler à celui des carcinomes, des sarcomes, des lymphomes ou des ostéosarcomes. Le diagnostic repose sur des marquages immunohistochimiques grâce à l'utilisation de 2 anticorps principaux : HMB 45 et Melan-A. En cas de mélanomes achromiques, différents marqueurs immunohistochimiques permettent de définir la nature exacte des cellules : melanine-A, PNL-2 (anticorps monoclonal marquant les naevi intra-épidermiques), TRP-1 et TRP-2 (marqueurs de la tyrosinase très sensibles et spécifiques). (Nishiya et al., 2016)

Les anticorps anti-Melan A sont des marqueurs très sensibles et spécifiques des mélanomes car la protéine Melan A est retrouvée exclusivement à la surface des mélanocytes. Ils permettent aussi la différenciation entre les métastases et les mélanophages au niveau des nœuds lymphatiques mais les métastases ne sont positives que si la tumeur primaire l'est (et les mélanomes achromiques ne le sont pas toujours). L'association d'anticorps dirigés contre les protéines Melan A, PNL2, TRP-1 et TRP-2 donne de meilleurs résultats dans la détection des mélanomes achromiques.

Les cellules tumorales sont généralement positives pour la vimentine, la protéine S100, l'énolase spécifique des neurones et Melan-A, et négatives pour la cytokératine. Melan-A en tant que marqueur positif n'est pas aussi sensible que les autres mais est probablement plus spécifique. (Smith et al., 2002)

Dans le diagnostic différentiel, le mélanome est à distinguer de toutes les lésions maculaires (c'est-à-dire sans relief et non palpables) hyperpigmentées, de l'hamartome épidermique, du carcinome squameux, d'un fibrosarcome, d'un ostéosarcome, d'un améloblastome acanthomateux, d'un fibrome odontogène ou périphérique et des formes pigmentées des hémangiomes dermiques. Les mélanomes achromiques sont à différencier des fibrosarcomes, des schwannomes malins, des carcinomes anaplasiques et des carcinomes sébacés (Smith et al., 2002, Campagne et al., 2010, Vail et al., 2020)

VI- Pathogénie et physiopathologie

1) Evènements cellulaires et moléculaires

Les transformations malignes de lésions bénignes sont très rares chez les animaux, et l'on pense que la plupart des mélanomes survient de novo à partir de mélanocytes dans l'épiderme, le derme, l'épithélium oculaire et l'épithélium buccal. (Smith et al., 2002)

Au niveau moléculaire, on retrouve les mêmes voies que celles décrites chez l'homme : RAS-RAF-MEK-ERK (se reporter à la partie II pour plus de précisions).

2) Mutations des gènes dans le mélanome canin

Des altérations génétiques des sites muqueux ou acraux des mélanomes malins canins n'ont pas été décrites. Des mutations de BRAF au niveau de l'exon 15 et des mutations de c-kit ne sont pas montrées chez les chiens. (Nishiya et al., 2016, Hendricks et al., 2018)

Selon une étude réalisée par W.Hendricks, V. Zimann et al en 2018, le gène de la protéine RAS serait muté dans 24% des cas. Le gène MDM2 régulant négativement la protéine p53 serait muté dans 24% des cas, et la protéine p53 serait mutée dans 19% des cas. Ces 2 réactions s'excluent mutuellement (quand MDM2 est amplifié, p53 est inactivée). (Hendricks et al., 2018)

Le gène PTPRJ (Protein Tyrosine Phosphatase Receptor type J) serait fréquemment muté dans le mélanome canin. Les Protein Tyrosine Phosphatase (PTP) sont des molécules de signalisation régulant des processus cellulaires tels que la croissance cellulaire, la différenciation, le cycle mitotique et la transformation oncogénique. (Hendricks et al., 2018)

VII- Pronostic

1) Etudes de différents facteurs pronostics

Une fois le diagnostic établi, différents facteurs sont étudiés dans le mélanome oral notamment, afin d'établir un pronostic. Il s'agit de l'activité jonctionnelle, l'ulcération, l'invasion lymphatique, l'index mitotique, les atypies nucléaires, le degré de pigmentation et le Ki 67. (Caroll et al., 2020)

L'indice de Breslow, très utilisé en humaine, est jugé trop peu pratique chez les animaux (Smith et al., 2002)

A/ Activité jonctionnelle

L'activité jonctionnelle correspond à la prolifération de cellules néoplasiques à la jonction dermo-épidermique.

La présence ou non d'activité jonctionnelle est comparée sur la figure ci-après (Figure 75) représentant des coupes de mélanomes oraux chez un chien : lorsque l'activité jonctionnelle dermo-épidermique est absente, les mélanocytes hautement pigmentés ne pénètrent pas dans l'épiderme sus-jacent. (photo de gauche : A). Cependant, en présence d'activité jonctionnelle, les mélanocytes néoplasiques forment des structures en forme de nid au niveau de la jonction dermo-épidermique (photo de droite : B). (Caroll et al., 2020)

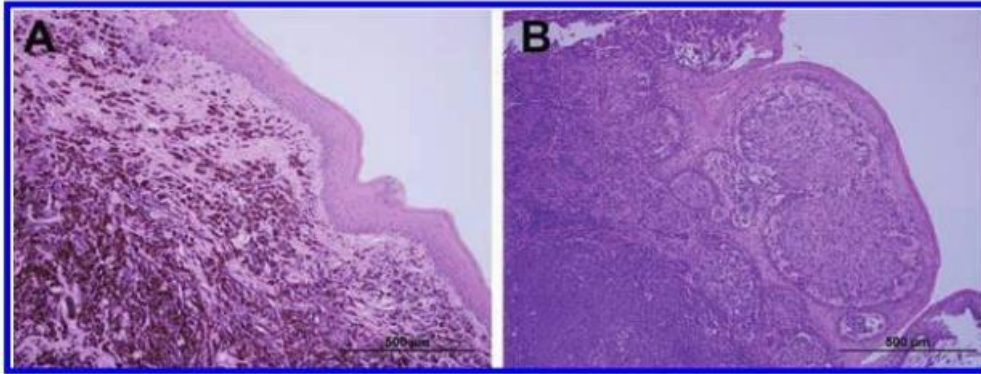


Figure 75. Comparaison de la présence ou absence d'activité jonctionnelle sur des coupes de mélanome oral canin (Caroll et al., 2020)

B/ Ulcération

L'ulcération correspond à la perte partielle ou totale de l'épiderme. Elle est souvent accompagnée de régions locales hémorragiques ou d'œdème. (Caroll et al., 2020)

La présence ou non d'ulcération est comparée sur la figure ci-dessous (Figure 76.) représentant des coupes de mélanomes oraux chez un chien : en l'absence d'ulcération, l'épiderme est intact (photo de gauche). En présence d'ulcération, on note une perte partielle de l'épiderme sus-jacent avec des signes d'hémorragie et d'œdème (photo de droite). (Caroll et al., 2020)

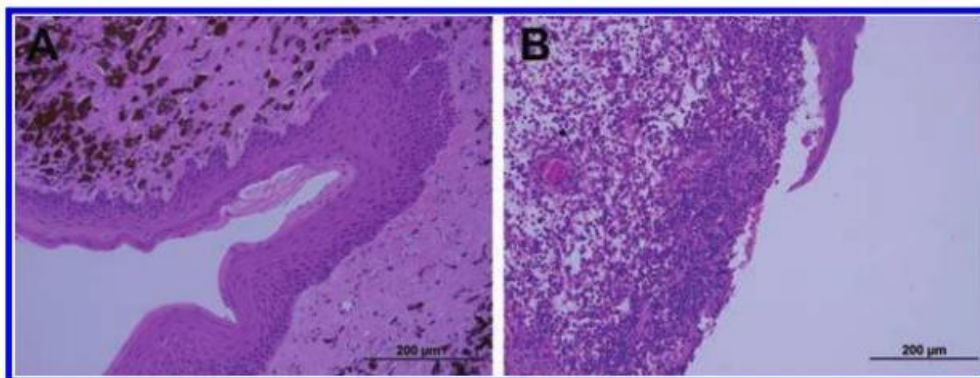


Figure 76. Comparaison de la présence ou absence d'ulcération sur des coupes de mélanome oral canin (Caroll et al., 2020)

C/ Invasion lymphatique

L'invasion lymphatique correspond à la présence de cellules néoplasiques dans les vaisseaux lymphatiques. On note une corrélation entre invasion lymphatique et taille de la tumeur : une invasion lymphatique est exclue pour des tumeurs inférieures à 6.5mm de diamètre (sensitivité de 100%) et validée pour des tumeurs supérieures à 24.5mm de diamètre (spécificité de 100%). (Caroll et al., 2020)

L'invasion lymphatique est représentée sur la figure ci-après (Figure 77). Sur les images du haut (A et B), les mélanocytes forment des grappes dans la lumière d'un vaisseau lymphatique. Des figures de mitoses sont mises en évidence par des flèches sur la photo B. Sur les images

du bas (C et D), les mélanocytes néoplasiques sont présents dans la lumière d'un vaisseau lymphatique. Les cellules semblent bourgeonner à partir de la paroi lymphatique. (Caroll et al., 2020)

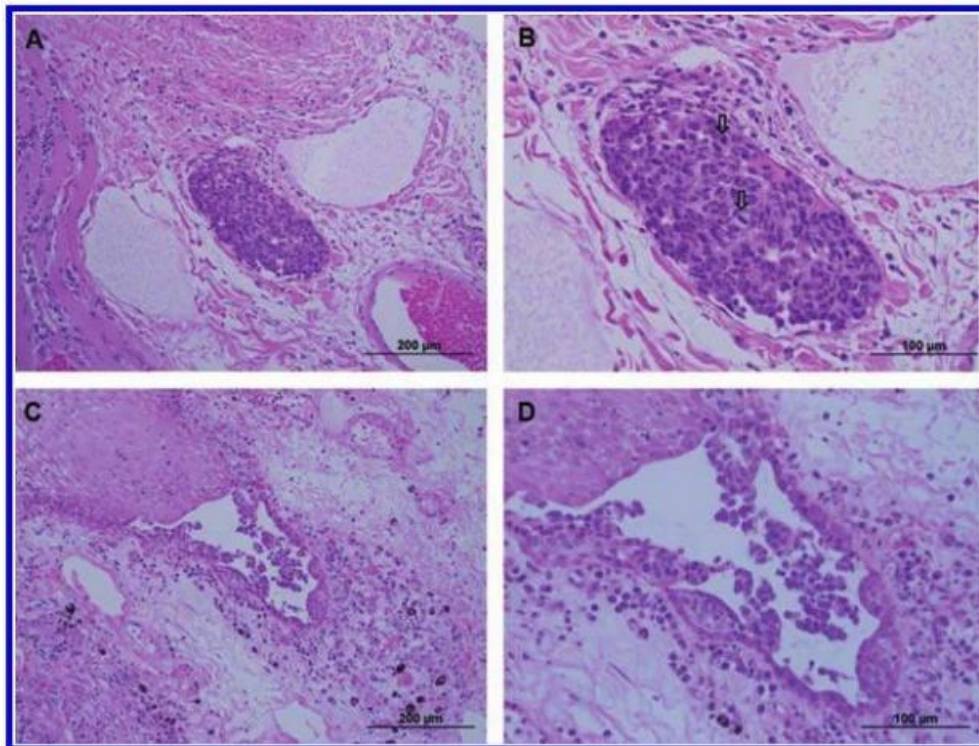


Figure 77. Représentation de l'invasion lymphatique sur des coupes de mélanome oral canin (Caroll et al., 2020)

D/ Index mitotique

L'index mitotique permet de mesurer la prolifération cellulaire. Il s'agit de compter le nombre de figures de mitoses que l'on voit au microscope sur 10 champs consécutifs en partant de la zone avec la plus forte activité mitotique, en évitant les zones ulcérées, au grossissement x400. (Ramery, 2017)

E/ Degré de pigmentation

Le degré de pigmentation correspond à la proportion de cellules pigmentées visibles au microscope. Il est évalué de manière subjective. Une échelle de 0 (pas de pigment) à 2 (pigment abondant) peut être utilisée pour les mélanomes cutanés ou les mélanomes des extrémités digitées. (Ramery, 2017)

F/ Atypies nucléaires

Les mélanocytes normaux présentent un petit noyau unique, un nucléole central et une agglutination minimale de chromatine. A l'inverse, les mélanocytes anormaux présentent un noyau plus large, souvent multiple et de forme irrégulière. (Caroll et al., 2020)

L'atypie cellulaire est représentée sur la figure ci-après (Figure 78.). Sur la photo A, les mélanocytes atypiques forment des structures en forme de nid, qui sont entourées de tissu conjonctif. Sur la photo B, les mélanocytes semblent atypiques car on note fréquemment de

multiples nucléoles. Sur la photo C, les mélanocytes atypiques contiennent plusieurs nucléoles situés excentriquement dans le noyau (flèches). Enfin, la photo D représente un mélange de mélanocytes typiques (flèches verticales) et atypiques (flèches horizontales). Les mélanocytes normaux possèdent un petit noyau, un seul nucléole orienté vers le centre, et une agglutination minimale de la chromatine. (Caroll et al., 2020)

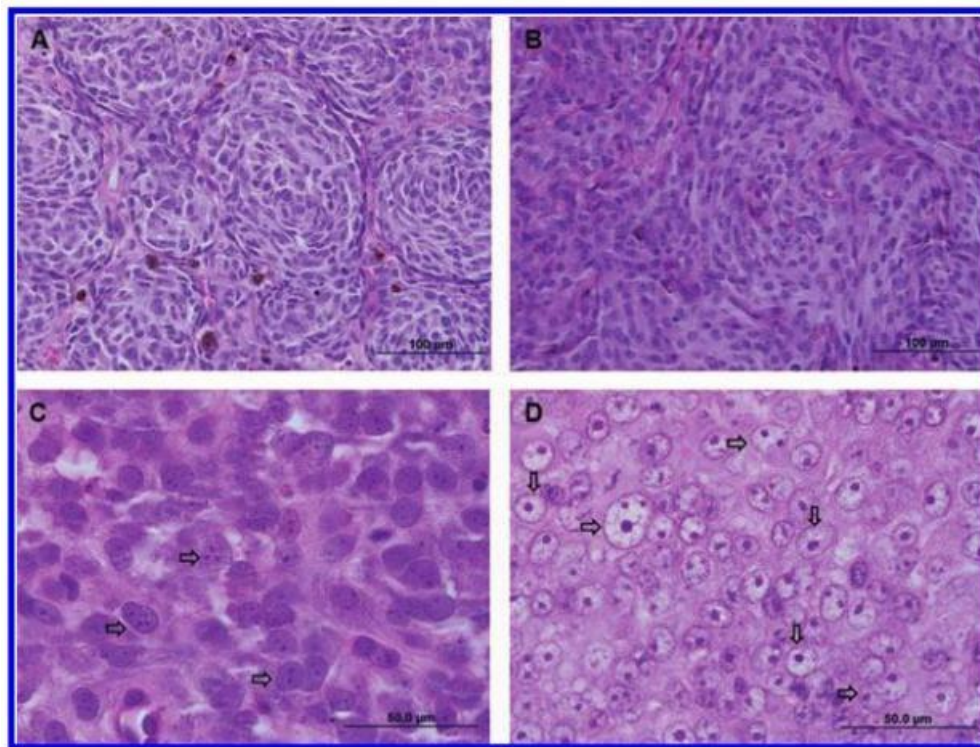


Figure 78. Représentation de l'atypie nucléaire sur des coupes de mélanome oral canin (Caroll et al., 2020)

G/ Utilisation du Ki67

Le Ki67 est une protéine nucléaire non-histone exprimée dans toutes les phases du cycle cellulaire (G1-M) mais pas dans les cellules au repos (G0). Son expression est considérée comme une mesure de la fraction de croissance tumorale. Une valeur seuil de Ki67 > 19,5 avait une sensibilité de 87,1% et une spécificité de 85,4 %, pour prédire la mort ou l'euthanasie due au mélanome 1 an après le diagnostic (Bergin et al., 2011). C'est un facteur pronostic très important pour le mélanome oral du chien. (Vail et al., 2020)

La figure ci-après (Figure 79.) compare la morphologie nucléaire à l'immunomarquage Ki67. On remarque que, plus la morphologie nucléaire présente un score élevé (score croissant des photos 6a, 6c à 6e), plus l'immunomarquage est important (croissant des photos 6b, 6d à 6f). (Bergin et al., 2011)

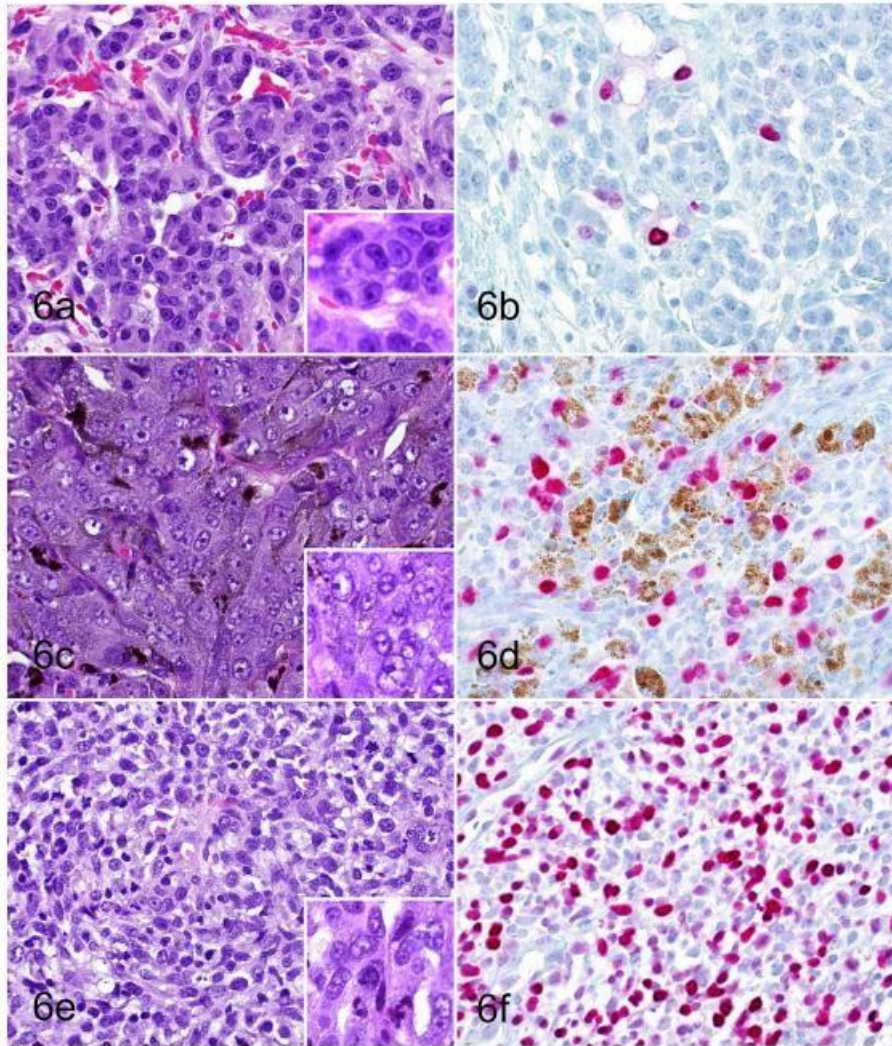


Figure 79. Comparaison de la morphologie nucléaire et l'immunomarquage au Ki67 sur des coupes de mélanome oral canin (Bergin et al., 2011)

2) Etablissement d'une classification pronostique

Le facteur pronostic majeur est la taille de la tumeur au moment du diagnostic. En effet, les temps médians de survie après chirurgie sont de 17-18 mois pour une tumeur <2cm (stade I), 5-6 mois pour une tumeur mesurant entre 2 et 4cm (stade II) et 3 mois pour une tumeur supérieure à 4cm (stade III). (Ramery, 2017)

En étudiant les différents critères présentés ci-dessus, le comité d'oncologie du Collège Américain de Pathologie Vétérinaire (ACVP) a établi des recommandations pour le pronostic des mélanomes chez le chien, en différenciant le pronostic d'un mélanome de la cavité orale avec celui d'un mélanome cutané. Ces recommandations approuvées par l'association vétérinaire mondiale des animaux de compagnie (WSAVA) sont présentées dans le tableau ci-dessous. (Tableau X.) (Ramery, 2017)

Tableau X. Recommandations pronostiques du mélanome canin selon l'ACVP (Ramery, 2017)

Localisation	Mélanome de la cavité orale et des lèvres	Mélanome cutané et des extrémités digitées
Métastases distantes	Pronostic sombre ³	Pronostic sombre ³
Invasion du ganglion lymphatique	Pronostic sombre ³	Pronostic sombre ³
Index mitotique	Compter sur 10 champs consécutifs en partant de la zone avec la plus forte activité mitotique	
	Éviter les zones ulcérées pour les 2 méthodes	
	< 4/10 champs*	Pronostic favorable ² < 3/10 champs*
	≥ 4/10 champs*	Pronostic sombre ³ ≥ 3/10 champs*
Atypies du noyau (peu utilisé en pratique)	% de noyaux atypiques sur 200 cellules comptées	Évaluation subjective
	< 30 %	Pronostic favorable ² < 20 %
	≥ 30 %	Pronostic sombre ³ ≥ 20 %
Degré de pigmentation	Évaluation subjective	
	% de cellules pigmentées	Échelle de 0 (pas de pigment) à 2 (pigment abondant) au hasard
	≥ 50 %	Pronostic favorable ² 2
	< 50 %	Pronostic sombre ³ 0 à 1
Ulcération	Sans signification pronostique	
Degré d'infiltration des tissus	Superficiel, sans lyse osseuse	Pronostic favorable ² Limité au derme
	Profond, avec possible lyse osseuse	Pronostic sombre ³ Étendu au-delà du derme
Index Ki 67	Nombre moyen de noyaux positifs par champ* (sur 5 champs)	
	Éviter les zones ulcérées et inflammatoires et évaluer les zones ressortant le plus pour les 2 méthodes	
	< 19,5	Pronostic favorable ² < 15 %
	≥ 19,5	Pronostic sombre ³ ≥ 15 %

* Évalués à l'objectif x40.
² Un pronostic favorable fait référence à une espérance de vie attendue supérieure à 1 an.
³ Un pronostic sombre fait référence à une mort attendue, due au mélanome, au cours de l'année suivant le diagnostic.

Dans les néoplasmes mélanocytaires de la peau et des yeux des animaux, la caractéristique histologique la plus fiable pour distinguer le malin du bénin, et ainsi avoir une idée du pronostic, est l'index mitotique. (Smith et al., 2002)

Malgré le pronostic sombre généralement associé aux mélanomes de la cavité buccale, Spangler et Kass rapportent que 12 % des chiens atteints de mélanome de la cavité orale sont encore en vie au bout de 2 à 4 ans de suivi. De plus, ils décrivent d'autres facteurs pronostiques négatifs tels que la taille de la tumeur, la présence de métastases, une exérèse incomplète, la localisation (les localisations mandibulaires caudales et maxillaires rostrales ont un pronostic plus sombre (Desmas, 2014)), un index mitotique > 3/10 champs et une invasion/lyse osseuse (Spangler et al., 2006). La survie médiane sans progression de chiens présentant un mélanome oral de stade 1 est estimée à 19 mois. (Vail et al., 2020)

Les mélanomes des lèvres sont considérés comme étant de mauvais pronostic, avec jusqu'à 68 % de chiens morts un an après exérèse chirurgicale de la tumeur (Schultheiss, 2006). Une étude plus récente rapporte que 90 % des individus sont encore en vie à la fin du suivi, avec une moyenne de survie de 23 mois après exérèse chirurgicale (Campagne et al., 2010). La médiane de survie sans traitement varie de deux à neuf mois ; elle est toujours inférieure à un an. (Campagne et al., 2010)

Ainsi, le pronostic est dépendant de la localisation : un mélanome oral ou des lèvres a un pronostic plus sombre qu'un mélanome cutané. Le temps médian de survie (MST) est de 147 jours pour un chien présentant un mélanome oral, 676 jours pour un mélanome labial et 725 jours pour un mélanome des extrémités digitées. (Nishiya et al., 2016)

La médiane de survie pour des chiens atteints de mélanome oral ne recevant aucun traitement est de 2 mois. (Desmas, 2014)

VIII- Traitement

1) Chirurgie

A/ Généralités

Le recours à la chirurgie est le traitement le plus fréquent, que ce soit pour les mélanomes oraux, oculaires, cutanés ou digités. Cependant, le mélanome ayant un fort potentiel à métastaser, le recours à d'autres traitements en complément devra avoir lieu. (Nishiya et al., 2016)

La chirurgie est donc le traitement local le plus efficace. Il est nécessaire, dans la mesure du possible, d'avoir des marges larges (2-3cm), de retirer les nœuds lymphatiques régionaux s'ils semblent infiltrés et de les faire analyser (Desmas, 2014, Vail et al., 2020). En effet, l'exérèse du ganglion sentinelle donne des informations importantes sur le stade clinique de la maladie et le traitement le plus approprié (Nishiya et al., 2016). L'excision chirurgicale est souvent curative, mais l'histopathologie est impérative pour déterminer les marges et une description des caractéristiques cytologiques. (Vail et al., 2020)

Pour le mélanome oral, des marges larges sont souvent impossibles en raison de la quantité limitée de tissus normaux adjacents. Il faudra donc avoir recours à la radiothérapie en plus de la chirurgie. (Vail et al., 2020)

Une mandibulectomie partielle ou une maxillectomie est souvent nécessaire pour la résection d'un mélanome buccal provenant de la gencive ou de la muqueuse à proximité immédiate de l'os.

Attention de bien prélever l'os sous-jacent lorsque l'on résèque une masse gingivale, même si l'on n'observe pas d'invasion osseuse. En effet, dans le cas contraire, on laisse généralement une maladie microscopique résiduelle qui conduit à une récurrence locale du fait de la proximité de la gencive à l'os sous-jacent. (Vail et al., 2020, Serres, 2012)

B/ Pronostic

Une étude de *Tuohy et al.* portant sur 70 cas de mélanomes buccaux traités par chirurgie seulement a été réalisée. Celle-ci a montré que 72.9% des tumeurs ont été complètement enlevées et 10% des cas étudiés ont présenté une récurrence. Les chiens présentant comme seul traitement la chirurgie ont un intervalle sans progression de 567 jours et un MST de 874 jours (Prouteau et al., 2019). Selon d'autres études, la survie de chiens présentant un mélanome traité par chirurgie serait de 150 à 318 jours avec 35% de survivants un an après la chirurgie et une récurrence locale dans 59% des cas. Une autre étude encore affirme que les chiens présentant un mélanome oral traité par chirurgie présentent une MST de 352 jours et une survie à long terme dans 29% des cas. (Boston et al., 2014)

Enfin, en fonction du stade du mélanome, la médiane de survie pour les chiens ayant un mélanome oral traité par chirurgie est :

- De 511 à 874 jours pour le stade 1

- De 160 à 818 jours pour le stade 2
- De 168 à 207 jours pour le stade 3 (Vail et al., 2020)

Pour un mélanome cutané canin traité seulement par chirurgie, le temps de survie sans progression est estimé à 1282 jours et le temps de survie global médian est estimé à 1363 jours. (Laver et al., 2018)

Pour un mélanome canin digité traité seulement par chirurgie, le temps médian de survie serait de 72 semaines, soit 504 jours. (Bostock, 1979)

2) Radiothérapie

A/ Généralités

La radiothérapie est indispensable lors de chirurgie en marges non saines ou en cas de chirurgie non réalisable, mais elle n'empêche pas le développement de métastases à distance lors de mélanome malin (Soyer et al., 2011). Quand la radiothérapie est envisagée, elle est effectuée sur la tumeur primaire et le nœud lymphatique régional, incluant les nœuds lymphatiques mandibulaire et rétropharyngien médial du fait des risques de métastases au niveau de ceux-ci (Vail et al., 2020). Les taux de réponse sont meilleurs pour les petites tumeurs. La présence ou non de lyse osseuse peut aussi affecter les résultats du traitement. (Nishiya et al., 2016)

La zone d'irradiation optimale est décrite sur la figure ci-dessous (Figure 80.). Le volume tumoral brut (GTV) est la tumeur mise en évidence cliniquement sur la base de l'imagerie. Le Volume Tumoral Clinique (CTV) est le volume GTV auquel on ajoute d'éventuelles extensions microscopiques de la tumeur. Si seul le GTV est irradié, les marges qui contiennent des cellules tumorales peuvent recevoir une dose insuffisante d'irradiations en raison des mouvements du patient et de l'inhomogénéité du faisceau en bordure de terrain. La Planification du Volume Tumoral (PTV) est le volume final irradié : il se compose du CTV auquel on ajoute une marge pour le mouvement physiologique et les variations du faisceau. (Moore,2002)

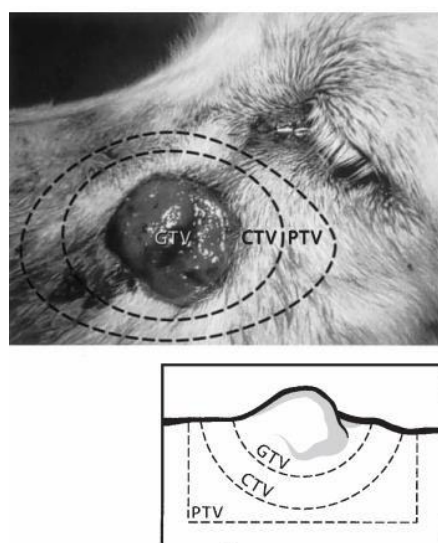


Figure 80. Volume optimal d'irradiation d'une tumeur mélanocytaire canine (Moore, 2002)

Les principales indications de la radiothérapie dans le traitement du mélanome canin sont présentées dans le tableau ci-dessous. (Tableau XI.)

Tableau XI. Indications de la radiothérapie dans le traitement du mélanome canin (Mariaud, 2020)

	Bilan d'extension	Indications	Objectifs
La radiothérapie à visée curative	Négatif	Tumeur de petite taille, de grade histologique faible avec l'absence d'invasion osseuse adjacente	Destruction de l'ensemble des cellules tumorales
	Invasion osseuse locale et éventuellement infiltration tumorale d'un nœud lymphatique régional	Tumeur entièrement résécable avec obtention de marges chirurgicales saines (>2 cm) Résection du nœud lymphatique infiltré → Irradiation des deux sites chirurgicaux	
La radiothérapie à visée palliative	Invasion osseuse, extension locale agressive	Tumeur de dimensions ou d'expansion locale trop importante. Envahissement d'organes fragiles n'autorisant pas une résection chirurgicale	Radiothérapie à visée antalgique et cytoréductrice On cherche à freiner l'évolution du cancer et à en diminuer les symptômes
	Métastases à distance	Tumeurs contrôlables localement mais ayant déjà métastasé.	

B/ Protocoles disponibles

Différents protocoles de radiothérapie sont utilisés : des protocoles hyperfractionné et hypofractionné.

Un protocole hyperfractionné est composé de petites fractions de radiothérapie une fois par jour ou une fois tous les deux jours. Les doses par séance sont faibles, entre 2 et 4 Gy.

Un protocole hypofractionné est composé de fractions de radiothérapie plus importantes à intervalle plus grand. Les doses par séance sont comprises entre 6 et 10 Gy. (Desmas, 2014)

Un protocole hypofractionné est souvent préféré à un protocole hyperfractionné car les mélanocytes sont plus sensibles à des fractions importantes de radiothérapie. (Desmas, 2014) Ce protocole présente comme avantages moins de traitements et moins d'épisodes d'anesthésie, un coût plus bas, moins d'engagement de temps pour le propriétaire et des effets aigus moins sévères. Cependant, le principal inconvénient de ce protocole est de présenter une dose globale et biologique équivalente plus faible, ce qui entraîne théoriquement des taux de contrôle local plus faibles et un risque accru d'effets secondaires tardifs. (Vail et al., 2020)

Les principaux protocoles de radiothérapie utilisés dans le traitement du mélanome buccal canin sont présentés dans le tableau ci-dessous. (Tableau XII.)

Tableau XII. Protocoles de radiothérapie utilisés dans le traitement du mélanome oral canin (Mariaud, 2020 d'après Blackwood et al., 1996, Bateman et al., 1994, Proulx et al., 2003)

Type de radiothérapie	Protocole	Dose par séance	Dose totale
Hypofractionnée	Séances aux jours 0, 7 et 21	8 ou 10 Gy	24 ou 30 Gy
	Séance hebdomadaire pendant 4 semaines	9 Gy	36 Gy
	Séance hebdomadaire pendant 6 semaines	6 Gy	36 Gy
	Séance hebdomadaire pendant 8 semaines	6 Gy	48 Gy
Hyperfractionnée	12 à 19 séances réparties sur 4 à 5 semaines	2 à 4 Gy	45,6 à 57 Gy

C/ Pronostic

La médiane de survie des chiens atteints de mélanome oral et traités par radiothérapie varierait de 5.3 à 11.9 mois (Desmas, 2014). La survie médiane sans progression serait entre 3.6 et 8.6 mois et le temps de survie médian entre 4.5 et 14.7 mois selon une autre source. (Vail et al., 2020)

Après radiothérapie, il y aurait des récurrences dans 15 à 39% des cas avec une médiane de survie de 211 à 363 jours, et une réponse complète dans 70% des cas pour des tumeurs de moins de 2 cm.

Une étude réalisée par *Blackwood L. & Dobson, J. M.* étudiait 36 chiens présentant des mélanomes buccaux et recevant un protocole hypofractionné à base de 36 Gy en quatre fractions hebdomadaires de 9 Gy. Tous les chiens avaient une réduction tumorale et 25 d'entre eux ont eu une rémission complète. La survie médiane était de 21 semaines, et les effets aigus des rayonnements étaient faibles. Seuls 10 chiens ont survécu plus d'un an, mais des séquelles tardives de nécrose osseuse ou une autre tumeur maligne ont été observées chez cinq de ces chiens. (Blackwood et al., 1996)

3) Chimiothérapie

A/ Généralités

De manière générale, le mélanome est peu sensible à la chimiothérapie (Desmas, 2014). Elle est indiquée chez les chiens ayant un risque modéré de métastases (chiens ayant un mélanome de la cavité buccale ou des extrémités digitées) ainsi que chez les chiens ayant un

mélanome cutané malin avec un haut score de tumeur et/ou une expression du Ki67 augmentée (Ki67>15%). (Vail et al., 2020, Delprat et al., 2002)

La chimiothérapie peut avoir un rôle dans la gestion des chiens atteints de mélanome métastatique traités par radiothérapie, soit en tant que radiosensibilisateur, soit en raison du risque de maladie métastatique. (Vail et al., 2020)

La dacarbazine (DTIC) présente une indication majeure dans le traitement des mélanomes malins en association avec la doxorubicine ou la cisplatine. Elle agit par alkylation de l'ADN et présente une activité antimétabolite. Cependant, ce traitement a une toxicité gastro-intestinale majeure : des nausées et des vomissements ont été retrouvés chez 90% des animaux traités. Du Métoproclamide est donc donné en prévention de ces effets secondaires lors d'un traitement par chimiothérapie. (Soyer et al., 2011)

Différents protocoles sont retrouvés :

- 200mg/m²/j pendant 5 jours consécutifs en IV toutes les 3 semaines
- 1000mg/m² IV toutes les 3 semaines
- 100mg/m² IV toutes les semaines (Delprat et al., 2002)

Le mieux est une perfusion de 250mL de soluté physiologique sur 2h. (Delprat et al., 2002)

Une chimiothérapie métronomique pourrait être utilisée pour, potentiellement, ralentir l'évolution de la maladie. Il s'agit d'administration orale de faibles doses d'agents alkylants (cyclophosphamide ou chlorambucil) associés à un anti-inflammatoire inhibiteur de COX2 (firocoxib ou méloxicam). Des anti-COX2 peuvent être utilisés car les COX2 sont exprimées dans 60% des cas. Ce traitement ne présente pas de grande utilité seule, il est à associer avec un traitement local. (Desmas, 2014)

B/ Pronostic

Selon *Rassnick et al.*, le taux de réponse globale suite à l'utilisation de carboplatine (300 à 350mg/m²/IV tous les 21 jours) est de 28%. Selon *Boria et al.*, le taux de réponse globale est de 18% et le MST de 119 jours suite à l'utilisation de cisplatine (50 à 55mg/m²/IV toutes les 3 semaines) en combinaison avec le piroxicam (0.3mg/kg PO toutes les 24h). (Nishiya et al., 2016)

En chimiothérapie, le Carboplatine et le Melphalan donnent 28% de réponses complètes et une survie de 4 mois. Dans les mélanomes oraux, une étude clinique menée sur 11 chiens traités avec du Piroxicam et du Cisplatine a montré une rémission partielle dans 18% des cas et une stabilisation dans 10% des cas. La fonction rénale est à surveiller et l'efficacité reste faible. (Boria et al., 2004)

Des études ont montré que l'utilisation concomitante de radiothérapie et chimiothérapie (carboplatine dans le cas de l'étude en question) permettait d'augmenter la survie médiane sans progression et le temps de survie médian (PFS = 259j, MST = 440j). (Vail et al., 2020)

Une étude réalisée par *Brockley et al.* a comparé les temps médians de survie de chiens présentant un mélanome oral, cutané ou digité suite au traitement par la carboplatine. Tous les chiens ont reçu une dose de 300 mg/m². Les résultats ont montré un temps médian de survie de 389 jours pour les chiens présentant un mélanome oral, 1350 jours pour ceux présentant un mélanome digité et un temps considéré comme non atteint pour les chiens présentant un mélanome cutané (c'est-à-dire que moins de 50% des chiens sont décédés à la fin de la période de suivi, avec un suivi médian de 776 jours). (Brockley et al., 2013)

Le taux de réponse, le pourcentage de récurrence locale, ainsi que le temps de survie médian pour chaque traitement précédemment décrit sont présentés dans le tableau ci-dessous. (Tableau XIII.)

Tableau XIII. Résultats de l'utilisation de différents traitements dans le traitement du mélanome canin (d'après Nishiya et al., 2016 et Brockley et al., 2013)

	Taux de réponse	Récurrence locale	MST (temps de survie médian)
Chirurgie en marges saines		3.2-10%	11.8-34 mois
Radiothérapie	82-94.4%	11-27%	5.3-11.9 mois
Chimiothérapie	28% avec le carboplatine 18% avec cisplatine + piroxicam		13 mois (oral) 45 mois (digité)
Chirurgie + radiothérapie + carboplatine			14.6 mois
Chirurgie + radiothérapie + carboplatine/vaccin/chimio métronomique			13.2 Mois

4) Immunothérapie

A/ Utilisation de micro-organismes

Dans les années 1900, William Coley a observé que les patients atteints de cancer développant des infections bactériennes vivaient plus longtemps que ceux ne développant pas d'infection. Il a ainsi mis en évidence une corrélation entre la survenue d'une infection aiguë et la régression spontanée d'une tumeur cancéreuse. Il a donc développé les « toxines de Coley », consistant à donner à ses patients présentant des sarcomes inopérables des cultures de *Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens*. Bien qu'avec ce « vaccin », Coley a vu des taux de guérison d'environ 15%, il a rapidement été interrompu en raison de son taux d'échec important et des effets secondaires intolérables.

Cependant, ce travail a permis le développement d'études ultérieures visant à l'activation pan-immune non spécifique pour traiter le cancer grâce à l'utilisation de modificateurs de la réponse biologique (BRM), notamment l'utilisation du Bacille Calmette et Guérin (BCG) dans les années 1950 (Withrow et al., 2013, Coenon et al., 2021). Le BCG est utilisé en intralésionnel afin d'activer une réponse immunitaire et induire une régression de la tumeur. Cependant, il peut y avoir des complications comme des granulomes ou des réactions d'hypersensibilité. (Nishiya et al., 2016)

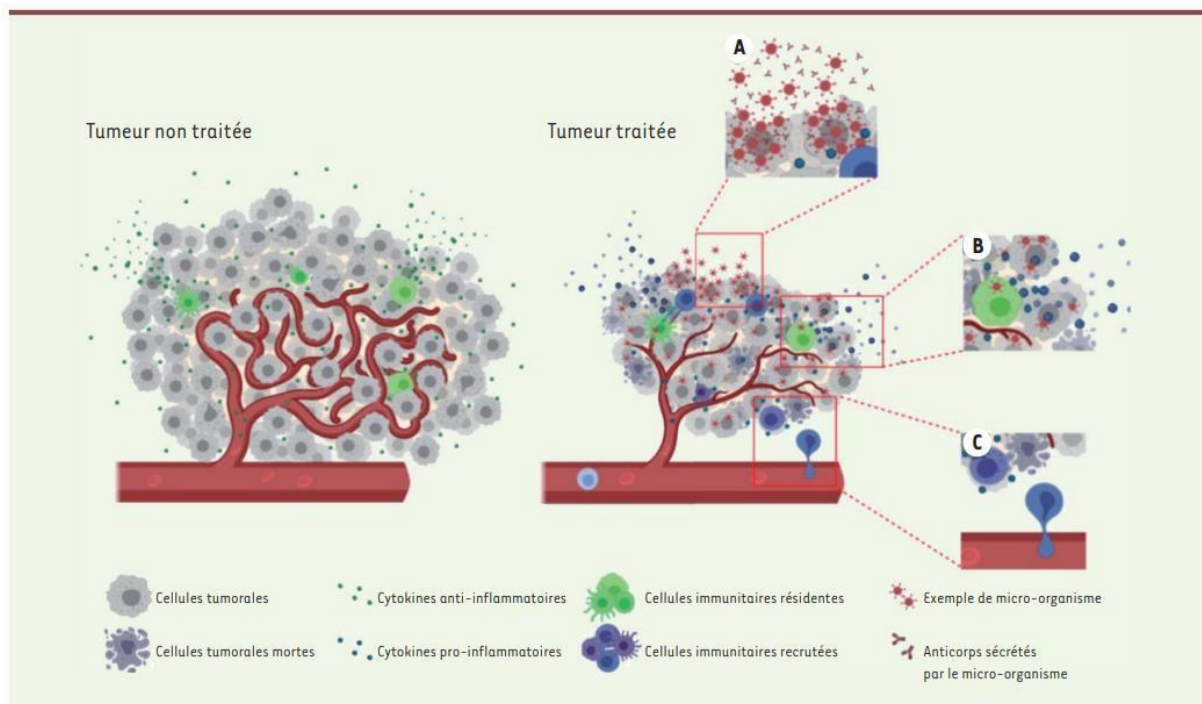
Dans les études sur le mélanome humain et canin, *Corynebacterium parvum* est une bactérie ayant montré une activité antitumorale en complément de la chirurgie. Le pronostic des chiens étant traités avec cette bactérie en plus de la chirurgie présente un meilleur pronostic qu'en cas de chirurgie seule. (Nishiya et al., 2016, Withrow et al., 2013)

Au fur et à mesure qu'une tumeur se développe, le noyau peut se nécroser privant les cellules tumorales de nutriments. Ces cellules sont alors en zone d'hypoxie hors de portée des vaisseaux sanguins, rendant difficile le traitement par immunothérapie ou chimiothérapie. Des études récentes ont porté sur la modification génétique des bactéries anaérobies facultatives capables de pénétrer et de survivre dans ces régions d'hypoxie. Plusieurs souches de *Salmonella*, dont *S. typhimurium* et *S. choleraesuis*, sont ainsi capables de pénétrer dans le noyau nécrotique et de se nourrir de cellules mortes tout en émettant des toxines détruisant les cellules viables environnantes. De plus, *Salmonella* est capable d'induire les cellules de mélanome pour exprimer des jonctions lacunaires qui peuvent interagir avec les cellules dendritiques et provoquer le chargement et l'expression de fragments de protéines de cellules tumorales sur la surface de ces DC pour présentation aux lymphocytes.

Dans un essai clinique de phase I, VNP20009 (souche atténuée de *S. typhimurium*) a été administrée à des chiens atteints de diverses tumeurs malignes. Dans cette étude, 41 chiens ont reçu des perfusions intraveineuses de VNP20009 soit hebdomadaire, soit bihebdomadaire à des doses croissantes. Fièvre et vomissements ont été signalés comme des toxicités limitant la dose.

La colonisation bactérienne a été observée chez environ 40 % des chiens, et des réponses cliniques significatives ont été observées chez 15 % d'entre eux, avec un taux global de 37% des chiens présentant une réponse transitoire ou une maladie stable. Ainsi l'utilisation de VNP20009 dans des tumeurs canines spécifiques devrait être davantage étudiée, peut-être en combinaison avec *Salmonella* modifiée conçu pour délivrer des agents cytotoxiques tumoraux. (Withrow et al., 2013)

Le mécanisme d'action de micro-organismes au sein d'une tumeur est présenté sur la figure ci-dessous (Figure 81.).



Sur la figure A, les micro-organismes infectent la cellule tumorale et provoquent sa destruction par multiplication intracellulaire ou par accumulation. Certains micro-organismes

génétiqumment modifiés libèrent des antigènes tumoraux ou des anticorps thérapeutiques lors de la destruction de la cellule tumorale.

Sur la figure B, cette oncolyse induit la libération de signaux de danger dans le micro-environnement tumoral, permettant la levée de l'immunosuppression présente initialement dans ce micro-environnement.

Sur la figure C, la combinaison micro-organisme + signaux de danger dans la cellule tumorale stimule le système immunitaire, induisant le recrutement de cellules immunitaires et potentialisant ainsi la réponse antitumorale. (Coenon et al., 2021)

B/ Vaccin Oncept Canine Melanoma Vaccine DNA®

Il existe un traitement qui agit comme un vaccin, disponible aux USA : Oncept Canine Melanoma Vaccine DNA® (laboratoire Merial). Il a commencé à être commercialisé en 2007 (Nishiya et al., 2016). Il n'est pas accessible en France à ce jour. (Soyer et al., 2011)

Ce vaccin contient un ADN codant pour le gène de la tyrosinase (Nishiya et al., 2016). Lors de la production de mélanine, la tyrosinase est exprimée par tous les mélanocytes. Le vaccin est xénogénique, c'est-à-dire qu'il utilise les gènes de la tyrosinase humaine sur des chiens pour induire une réponse immunitaire face à cette dernière (la tyrosinase humaine est proche de celle du chien donc il y a une réaction croisée). C'est un vaccin palliatif et non préventif (il provoque la destruction des mélanocytes tumoraux) utilisé chez les chiens atteints de mélanomes buccaux de stade II ou III, contrôlés localement par une chirurgie et/ou une radiothérapie.

Il est administré par voie sous-cutanée, à base de 4 injections une fois toutes les 2 semaines, puis un rappel tous les 6 mois. Il est extrêmement couteux : les 4 injections coûtent environ 1000€. (Desmas, 2014)

Le fonctionnement de ce vaccin est présenté sur la figure ci-dessous (Figure 82.)

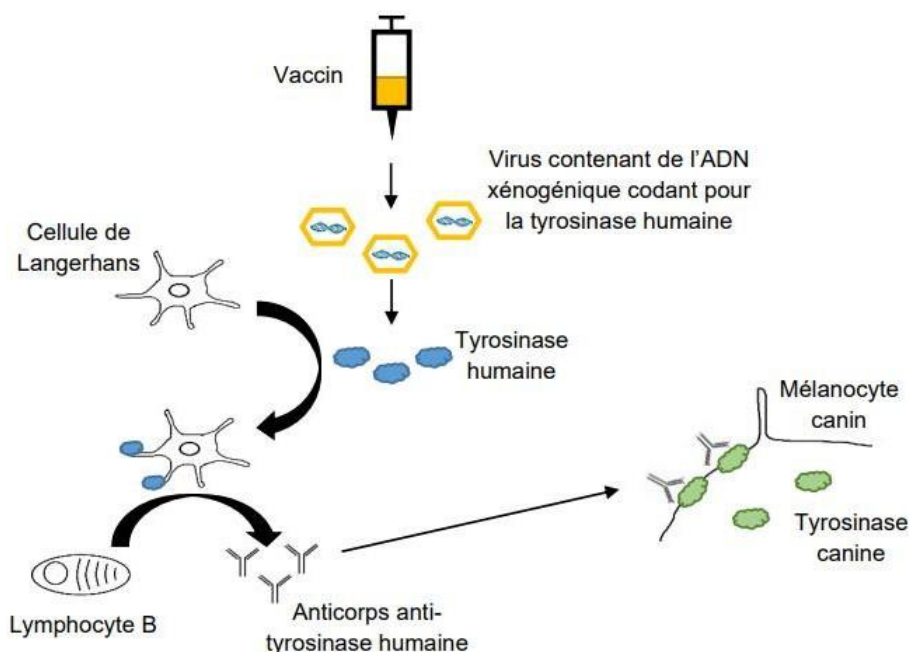


Figure 82. Fonctionnement du vaccin Oncept canine melanoma (Mariaud, 2020)

La médiane de survie semble être augmentée selon certaines études. Pour d'autres, il n'y a aucune différence entre les animaux vaccinés ou non : cette immunothérapie est donc controversée. La médiane de survie globale avec vaccin serait de 389 jours et le vaccin serait efficace sur certains chiens et pas d'autres, mais on ne sait pas identifier quels chiens répondront au traitement.

Une étude de mise sur le marché montre pour les chiens vaccinés (ayant un mélanome de stade I, II, III) une survie supérieure aux 5-6 mois de survie du groupe témoin (chirurgie seule) (Soyer et al., 2011). Une autre étude en Afrique du Sud va aussi dans ce sens et a montré que l'utilisation d'une combinaison d'interventions chirurgicales, l'excision et la vaccination avec Oncept® peuvent considérablement augmenter les temps de survie chez les chiens atteints de mélanome malin de la cavité buccale, des doigts et d'autres sites. (McLean et al., 2015)

Aucun temps de survie plus long significatif n'a été trouvé chez les chiens atteints de mélanome métastatique traités avec le vaccin Oncept® Melanoma dans l'étude réalisée par Hoop (Hoop, 2015). Des études plus récentes ont laissé entendre que le vaccin n'améliore pas significativement le temps de survie et ne deviendra donc pas disponible sur le marché vétérinaire européen à des fins commerciales. (Artherton et al., 2016)

PARTIE IV : Mélanome chez le cheval

I- Epidémiologie et évolution

Le mélanome représente 18% des tumeurs cutanées du cheval, (Mosseri et al., 2014) et entre 2 et 34% des tumeurs chez le cheval de manière générale (Knottenbelt et al., 2015). Le mélanome est l'affection tumorale rencontrée chez les chevaux en 5^e position derrière les sarcoïdes, les carcinomes cellulaires squameux, les papillomes et les tumeurs des gaines nerveuses. (Portier et al., 2003)

Le mélanome se retrouve à différents endroits du corps : 41% des mélanomes sont au niveau de la peau, 21% au niveau des tissus mous et 14% au niveau de la cavité orale (Knottenbelt et al., 2015). Les sites de prédilection du mélanome cutané sont la zone périanale, la queue, le fourreau, les oreilles, les paupières, le cou et les membres. (Johnson, 1998)

On note une forte prédisposition des chevaux gris : en effet, 80% des chevaux gris âgés (plus de 12 ans) sont affectés. Les chevaux non pigmentés (blancs albinos, cremello) sont aussi affectés, ainsi que beaucoup plus rarement les chevaux d'autres couleurs. Un petit nombre de cas de mélanome est rapporté à la naissance ou chez des chevaux de moins de 2 ans, mais ceci reste plutôt rare. (Knottenbelt et al., 2015)

Les races prédisposées sont les chevaux arabes, les pur-sang, les lipizzans, les chevaux camarguais et les percherons. Cependant, cette prédisposition est à envisager avec précaution car ces races sont celles où l'on trouve le plus grand nombre de chevaux gris (Philipps et al., 2013). Dans une étude incluant tout groupe d'âge, le mélanome atteint 16% des quarter horse, 31% des chevaux camarguais et 50% des lipizzans. Chez les chevaux de plus de 15 ans, la prévalence du mélanome est de 51% chez le quarter horse, 68% chez le cheval camarguais et 78% chez le lipizzan. (Teixeira et al., 2013)

L'âge semble être un élément important favorisant le mélanome. En effet, une étude portant sur 264 chevaux camarguais a montré que l'incidence des mélanomes est significativement corrélée avec l'âge (67 % des chevaux ayant plus de quinze ans présentaient un mélanome). La taille et le nombre des lésions sont significativement liés à l'âge (Fleury et al., 2000). Les mélanomes apparaissent chez les chevaux gris âgés entre 4 et 8 ans et la proportion de chevaux affectés augmenterait linéairement de 4% à 8% tous les ans jusqu'à l'âge de 20 ans. (Mackay, 2019)

II- Facteurs favorisants

La cause des mélanomes chez le cheval est inconnue. Contrairement à ce qui est observé chez l'homme, et comme nous pouvons l'observer chez le chien, les rayonnements UV ne semblent pas être un facteur étiologique majeur puisque les mélanomes se développent préférentiellement dans des zones non exposées (notamment à la base ventrale de la queue). (Knottenbelt et al., 2015)

Le développement du mélanome serait dû à des perturbations dans le métabolisme de la mélanine. Différents mécanismes seraient en cause.

Tout d'abord, on observerait une surproduction de pigments dans une zone localisée du derme suite à l'augmentation d'activité des mélanoblastes existants. Parallèlement à cela, il y aurait une transformation maligne de ces mélanoblastes sur une durée pouvant s'étendre jusqu'à 20 ans. (Portier et al., 2003)

Ensuite, les changements de pigmentation liés au vieillissement pourraient expliquer l'apparition de mélanome. En effet, il y aurait une réduction d'absorption de la mélanine au cours du vieillissement chez les chevaux gris, ce qui entraînerait une accumulation dans les mélanocytes, stimulant à terme une hyperplasie ou une transformation néoplasique (Knottenbelt et al., 2015). La perte de pigmentation commence autour des yeux et dans la région de l'anus, ce qui est en accord avec l'incidence des tumeurs mélanocytaires au niveau de ces sites. (Portier et al., 2003)

Enfin, les tumeurs des mélanocytes chez les chevaux gris âgés pourraient résulter d'une perturbation du transfert de la mélanine à partir des mélanocytes du derme vers les cellules folliculaires. Une accumulation des mélanocytes du derme à la base des follicules pileux serait à l'origine de l'apparition de la tumeur. (Portier et al., 2003)

III- Classifications

1) Classification selon le grade

Une classification selon le grade est décrite pour le mélanome équin. Elle est décrite dans le tableau ci-dessous. (Tableau XIV.).

Tableau XIV. Classification clinique selon le grade pour le mélanome équin (d'après Mackay, 2019)

Grade	Description
0	Absence de mélanome
1	Stade précoce du nodule unique de 0,5 cm de type plaque à des emplacements typiques
2	Plusieurs nodules de 0.5cm, ou nodule unique de 2 cm, à des emplacements typiques
3	Un ou plusieurs nodules de 5cm, intra ou sous-cutané, à des emplacements typiques ou sur les lèvres
4	Mélanome sous-cutané confluent étendu, avec nécrose ou ulcération et métastases
5	Croissance tumorale exophytique avec surface humide et ulcération, métastases avec signes cliniques associés (cachexie, fièvre, désordres métaboliques)

La représentation clinique des différents grades est présentée sur la figure ci-après (Figure 83.).

L'image a correspond au mélanome de grade 1, avec un nodule unique inférieur à 0.5cm. L'image b correspond au mélanome de grade 2, avec plusieurs nodules inférieurs à 0.5cm. L'image c correspond au mélanome de grade 3, avec un nodule unique supérieur à 5cm. L'image d correspond au mélanome de grade 4, représentant un mélanome confluent extensif, avec nécrose, ulcération ou métastases.

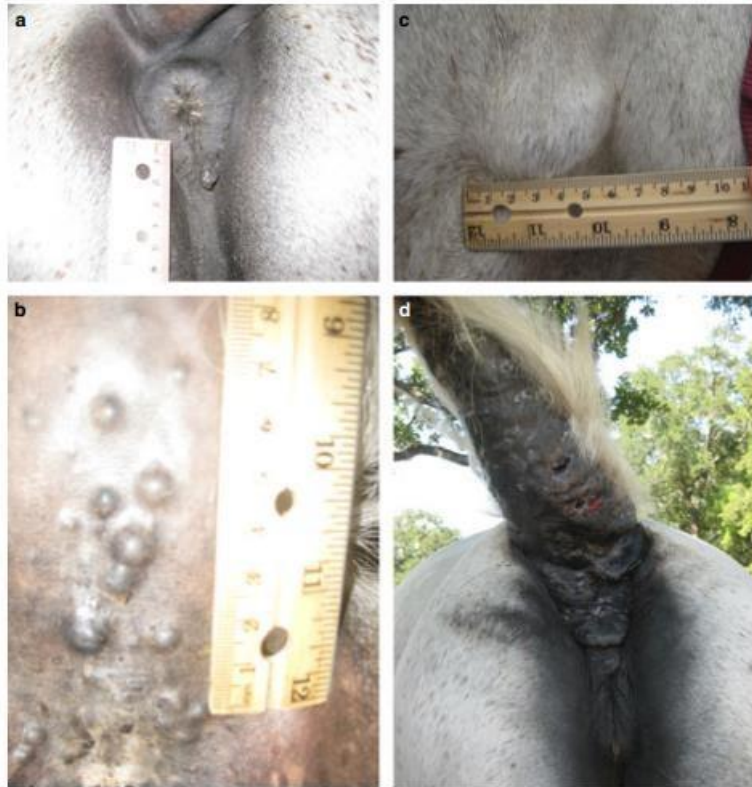


Figure 83. Représentation clinique des grades 1 à 4 du mélanome équin (Teixeira et al., 2013)

2) Classification clinique

Il existe 4 types de mélanomes équins : le naevus mélanocytaire, le mélanome cutané, la mélanomatose cutanée et le mélanome anaplasique malin.

A/ Naevus mélanocytaire

Le naevus mélanocytaire est représenté par une masse unique au niveau du derme superficiel à la jonction dermo-épidermique (Mosseri et al., 2014). Il peut être congénital mais est surtout retrouvé chez les chevaux de moins de 6 ans (Knottenbelt et al., 2015). La moitié des mélanomes est classée dans cette catégorie. (Portier et al., 2003)

Au niveau histologique, les cellules tumorales ont des noyaux euchromatiques, elles sont occasionnellement binucléées et la pigmentation de leur cytoplasme est variable. Les mitoses sont occasionnelles (Portier et al., 2003). Des coupes histologiques de nævi mélanocytaires sont représentées ci-après (Figure 84). L'image de gauche présente une masse non encapsulée occupant le derme superficiel à moyen, symétrique et densément cellulaire. On note une ulcération de l'épiderme sus-jacent. L'image de droite montre des cellules tumorales polygonales contenant pour certaines des petites quantités de pigments de mélanine.

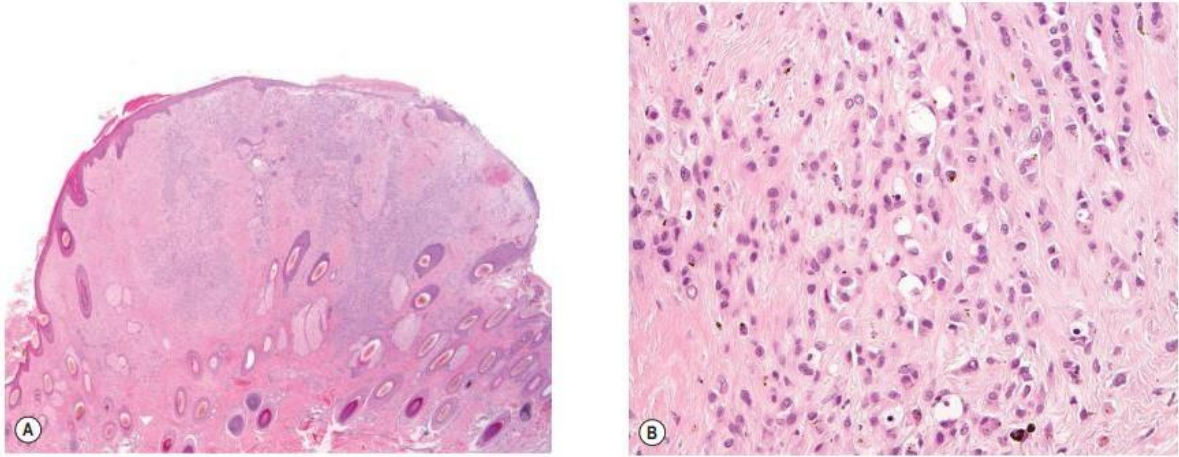


Figure 84. Représentation histologique d'un naevus mélanocytaire (Knottenbelt et al., 2015)

B/ Mélanome cutané

Le mélanome cutané est représenté par une masse isolée dans le derme profond. Il est surtout retrouvé chez les vieux chevaux gris, plus précisément chez 80% des animaux de plus de 6 ans, avec une moyenne d'âge de 13 ans. (Knottenbelt et al., 2015)

Au niveau histologique, les cellules présentent un cytoplasme pigmenté, une chromatine condensée et aucune mitose de visible (Portier et al., 2003). Une coupe histologique de mélanome cutané est présentée ci-dessous (Figure 85). On note des cellules tumorales épithélioïdes avec un gros noyau contenant des nucléoles. Les cellules tumorales sont très pigmentées.

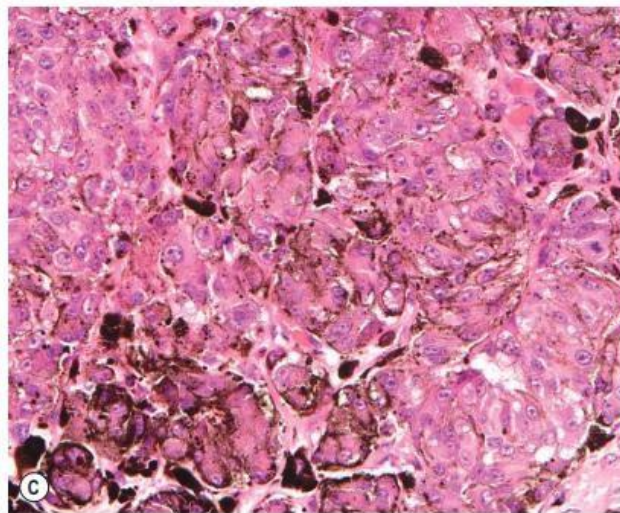


Figure 85. Représentation histologique d'un mélanome cutané (Knottenbelt et al., 2015)

C/ Mélanomatose cutanée

On retrouve dans ce cas des mélanomes confluents en « plaques », situés le plus fréquemment au niveau de la queue, du périnée, du fourreau et du scrotum. La mélanomatose cutanée est surtout retrouvée chez les chevaux gris de plus de 15 ans. Des métastases sont fréquemment retrouvées. (Knottenbelt et al., 2015)

Au niveau histologique, elles sont difficiles à distinguer des mélanomes cutanés. C'est le comportement clinique qui permet de les différencier. (Portier et al., 2003)

L'exérèse chirurgicale n'est pas réalisable et les récives sont fréquentes. (Portier et al., 2003)

D/ Mélanome anaplastique malin

Le mélanome anaplastique malin est représenté par une masse mal délimitée, souvent peu pigmentée, située dans le derme profond et le conjonctif sous-cutané. Très rare, il est retrouvé chez les chevaux non gris de plus de 20 ans (Knottenbelt et al., 2015). Ces tumeurs sont agressives et disséminées. De nombreuses métastases sont observées. (Portier et al., 2003)

Au niveau histologique, on note un pléomorphisme cellulaire élevé, une faible concentration en mélanine et de nombreuses mitoses s'étendant au niveau de l'épiderme (Knottenbelt et al., 2015, Portier et al., 2003). Une coupe histologique de mélanome cutané est présentée ci-dessous (Figure 86). On y observe une cellule tumorale géante contenant une figure mitotique (en prophase) et d'autres grandes cellules tumorales contenant deux noyaux ou plus.

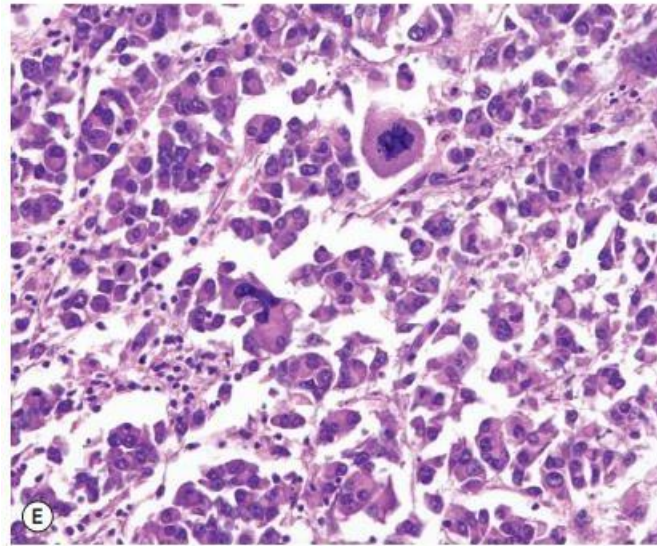


Figure 86. Représentation histologique d'un mélanome anaplastique malin (Knottenbelt et al., 2015)

Un tableau récapitulatif regroupant cette classification est présenté ci-après (Figure 87.).

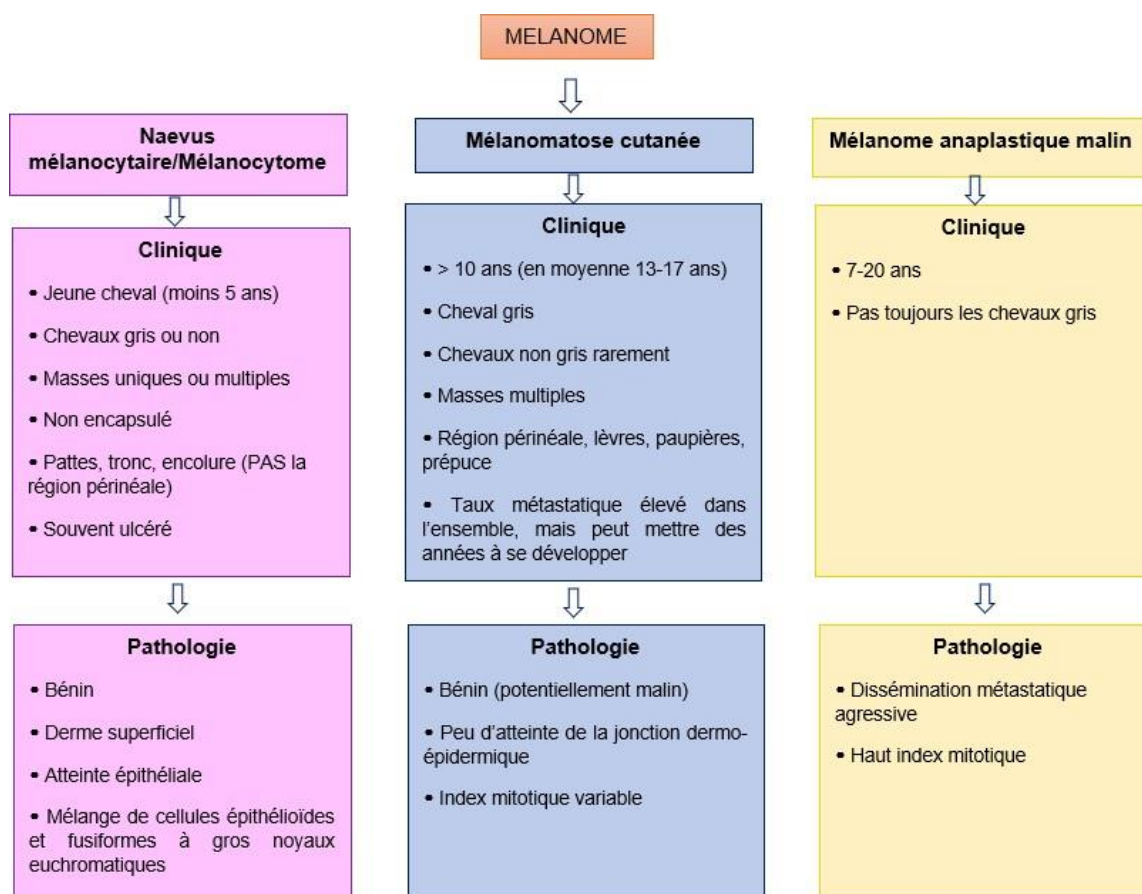


Figure 87. Classification des mélanomes équin (d'après Knottenbelt et al., 2015)

IV- Clinique

Cliniquement, le mélanome se présente sous forme de nodule unique ou multiple, de couleur noire, dans une zone de peau glabre. (Mackay, 2019)

Les sites d'apparition préférentielle de ces nodules sont la face ventrale de la queue, le périnée, le fourreau, le prépuce et le scrotum. En second lieu, la tête (paupières, peau périoculaire, oreilles), le cou, les glandes salivaires parotides et les membres. Dans le cas de mélanomatose cutanée, on peut aussi retrouver ces masses au niveau de la bouche/lèvres, de la glande mammaire, ou encore de la poche gutturale (Knottenbelt et al., 2015). L'ensemble des localisations, ainsi que la probabilité d'apparition d'un mélanome pour chacune d'entre elles, est présenté sur la figure ci-après (Figure 88.).

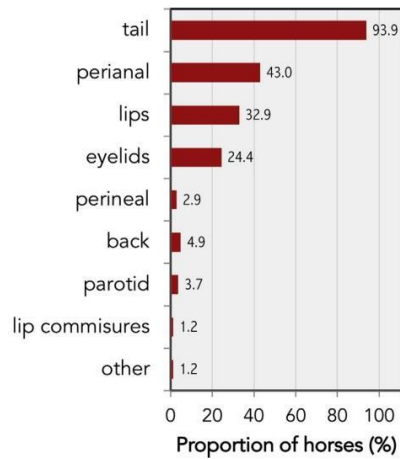


Figure 88. Proportion d'apparition de mélanome chez des chevaux gris selon la localisation (Mackay, 2019)

La représentation clinique d'un mélanome au niveau du prépuce et du pénis est présentée ci-dessous (Figure 89). (Philipps et al., 2013)

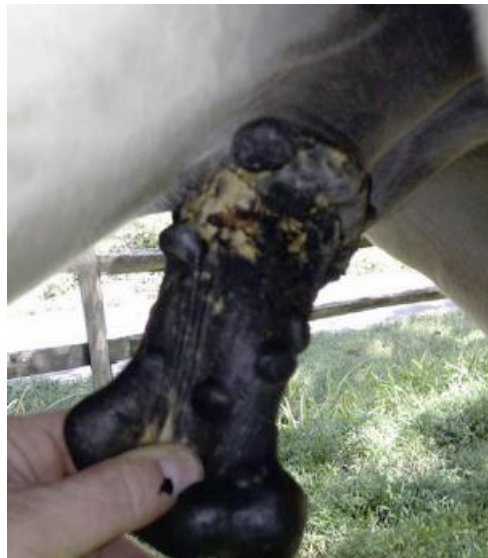


Figure 89. Représentation clinique de mélanome du prépuce/pénis chez un cheval gris (Philipps et al., 2013)

À partir de ces localisations primaires, des métastases peuvent survenir par propagation hémotogène ou lymphatique à n'importe quelle région du corps, y compris les ganglions lymphatiques, et d'autres sites cutanés. On observe une prédilection apparente pour la surface séreuse de la rate, du foie et des poumons. D'autres emplacements métastatiques peuvent être observés tels que la moelle épinière, les vertèbres, les reins, les glandes surrénales et les poches gutturales (Knottenbelt et al., 2015, Philipps et al., 2013). Des représentations cliniques de mélanomes ayant métastasé dans l'os (image a), les méninges (image b), la rate (image c) et le muscle (image d) sont présentées ci-après (Figure 90.).

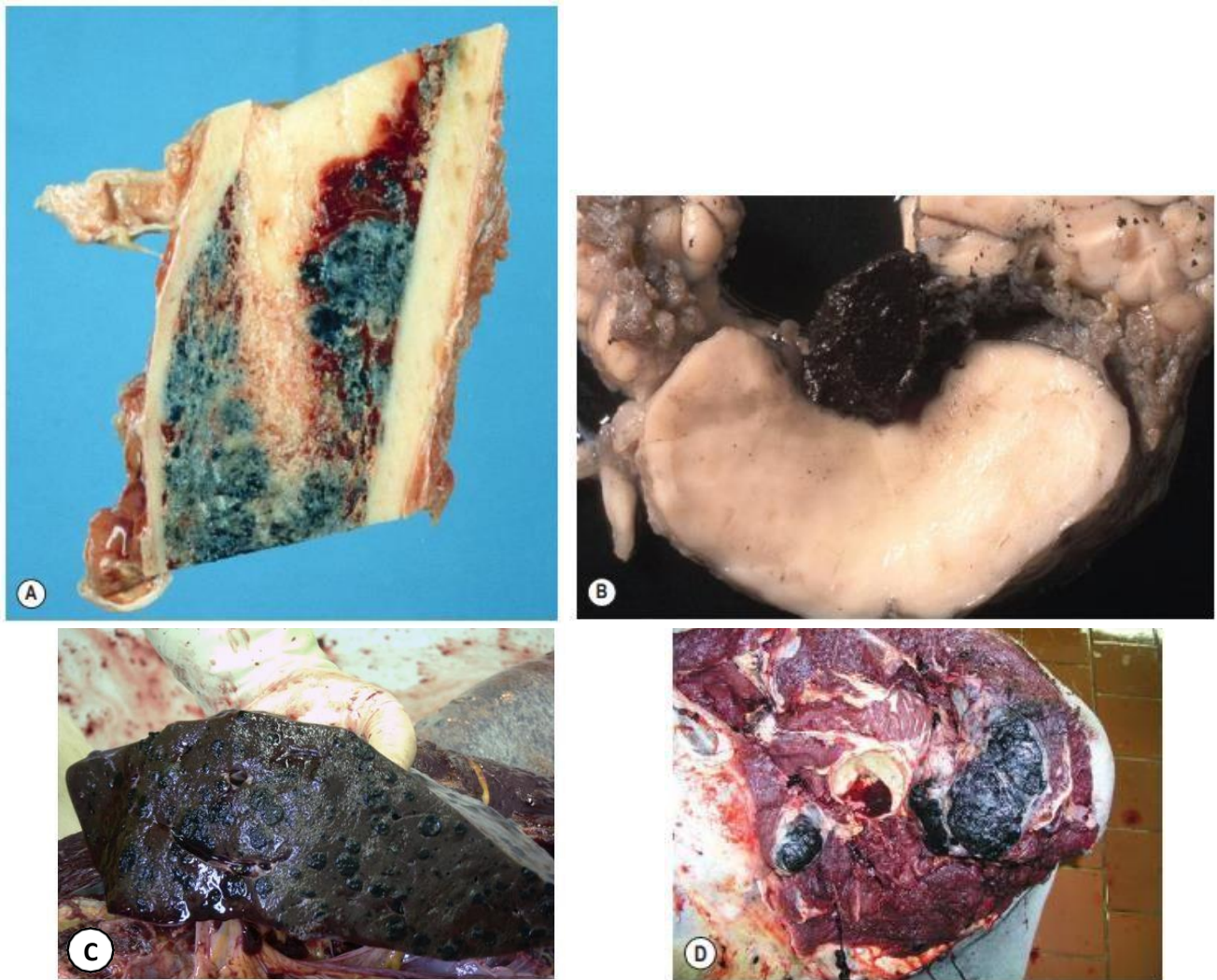


Figure 90. Représentation clinique de métastases de mélanome équin (Knottenbelt et al., 2015, Philipps et al., 2013)

Les signes cliniques chez les animaux affectés sont déterminés par l'emplacement de la tumeur. Les signes peuvent être simples : simple interférence avec la bride et la selle causée par des lésions cutanées (pouvant s'ulcérer ou s'infecter) ou être plus sévères.

Des signes associés à l'envahissement local et aux effets compressifs provoqués par les lésions métastatiques internes peuvent être observés : une perte de poids, une constipation, une impaction, voire des coliques associées à de graves lésions obstructives du tractus gastro-intestinal. (Mosseri et al., 2014, Philipps et al., 2013)

Des signes neurologiques (boiterie, ataxie, et même parésie secondaire à la compression de la moelle épinière par des lésions métastatiques), et moins fréquemment, le syndrome de Horner et la transpiration unilatérale ont également été signalés (Portier et al., 2003, Philipps et al., 2013). Lorsque des masses apparaissent dans le périnée et/ou à la base de la queue, il peut y avoir une infiltration dans les corps vertébraux et la musculature paravertébrale du rachis lombo-sacré, entraînant une compression extradurale de la moelle épinière mise en évidence par une parésie postérieure ou une boiterie. (Knottenbelt et al., 2015)

V- Diagnostic

La localisation et l'apparence des lésions sont caractéristiques du mélanome. Cependant, il peut être difficile d'établir le diagnostic d'un mélanome amélanotique. (Knottenbelt et al., 2015)

Le diagnostic de certitude se fait par biopsie. Une aspiration à l'aiguille fine peut donner un diagnostic mais ne renseigne pas forcément sur la malignité. (Knottenbelt et al., 2015)

Le diagnostic différentiel du mélanome équin se fait avec le lymphome/lymphosarcome, l'hémangiome/hémangiosarcome, la mouche des gazouillis (*Hypoderma bovis*)/autre parasite apparenté provoquant des kystes, la nécrose cutanée du collagène/collagénolytique, une tumeur mastocytaire, un fibrome/fibrosarcome, une maladie de la glande salivaire parotide/de la poche gutturale, un granulome de la lèvre ulcérée induit par *Gasterophilus* spp. (Knottenbelt et al., 2015)

VI- Pathogénie et physiopathologie

L'incidence accrue de mélanomes chez les chevaux gris a été liée au vieillissement entre 5 à 8 ans lorsqu'ils commencent une perte progressive de la pigmentation folliculaire tout en conservant une peau foncée. Ce processus de grisonnement est un trait autosomique dominant, associé à un risque accru de mélanome et de vitiligo. Des études ont été entreprises pour élucider la base moléculaire du processus de grisonnement et des tumeurs mélanocytaires. (Philipps et al., 2013)

Le phénotype « pelage gris » est apparemment associé à une duplication dans l'intron 6 du gène syntaxine-17 (STX17). Des chevaux Lipizzan homozygotes pour cette duplication ont présenté un grisonnement plus rapide. Ces chevaux ont également une incidence plus élevée de mélanome. De plus, il a été montré que le gène STX17 et le gène NR4A3 voisin sont surexprimés dans les mélanomes des chevaux gris (Knottenbelt et al., 2015). Le gène STX17 serait impliqué dans le transport des vésicules (pouvant comprendre les mélanosomes), mais il a également été localisé dans le noyau de certaines cellules malignes où il interagit avec les oncogènes RAS. Le gène NR4A3 code pour le récepteur d'une hormone nucléaire qui peut être impliquée dans de multiples processus biologiques, notamment la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose. (Knottenbelt et al., 2015)

Une étude portant sur six tumeurs mélanocytaires de cinq chevaux a montré une surexpression de la protéine p53 dans le mélanome malin, mais aucun signe de mutation de p53. (Roels et al., 2000)

Les gènes de couleur de pelage ASIPa (encodant la protéine de signalisation agouti) et MC1RE (encodant le récepteur de la mélanocortine 1) jouent un rôle dans la probabilité d'apparition d'un mélanome. Les couleurs des robes (noir, bai et alezan) sont contrôlées génétiquement par 2 loci : *extension* et *agouti*. Les allèles de type sauvage (wild-type) sont MCR1^E pour *extension*, et ASIP^A pour *agouti*. L'allèle dominant MCR1^E permet la synthèse de l'eumélanine et par conséquent la couleur noire ; l'allèle ASIP^A est dominant pour la présence de poils noirs seulement aux extrémités du corps (chevaux bai) en présence d'au moins une copie de MCR1^E. Les allèles MCR1^e et ASIP^a sont des allèles récessifs : les chevaux e/e ne synthétisent pas du tout d'eumélanine et ne produisent donc que de la phéomélanine, ce qui leur donne la couleur alezane. La couleur de la robe en fonction du génotype est résumée dans le tableau ci-après (Figure 91.). (Mackay, 2019)

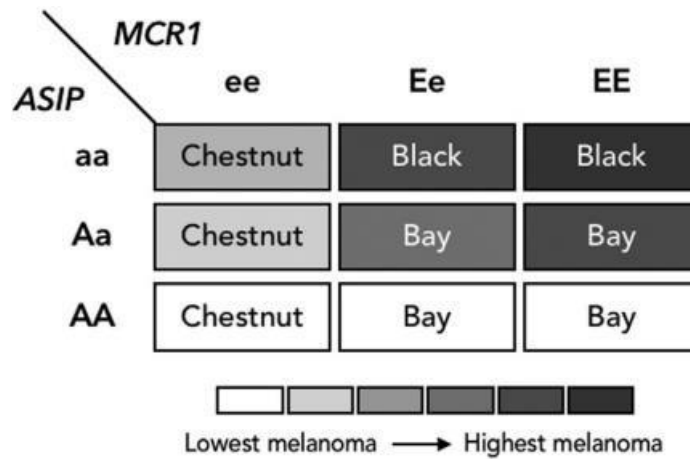


Figure 91. Association du génotype, du phénotype et du risque de mélanome équin (Mackay, 2019)

La mutation et la signalisation de MCR1 favorisent la prolifération des mélanocytes. Ainsi, la mutation de MCR1 chez des chevaux porteurs de l'allèle ASIP^a favorise le développement de mélanome. Ainsi, le risque relatif de mélanome semble être plus important chez les chevaux noirs, puis chez les chevaux bai, puis les chevaux alezans (couleur moins à risque). (cf Figure 91.). (Mackay, 2019)

Le rôle de la signalisation de STX17 et MC1R est représenté sur la figure ci-après (Figure 92.). Le bloc de gauche (en gris) représente les effets d'une duplication de STX17, le bloc du milieu (cases bleu foncé et noir) représente la signalisation de MC1R normale, et le bloc de droite (cases rouge et marron) représente la signalisation de ASIP normale.

Intéressons-nous d'abord au bloc central (cases noires). La signalisation de MC1R est activée par la liaison de α -MSH sur le récepteur MC1R, entraînant une augmentation de l'AMPc cellulaire. Ceci entraîne une augmentation de l'expression de MITF, produisant une augmentation de synthèse de pigments, particulièrement l'eumélanine via la tyrosinase. Parallèlement, une augmentation de la transcription de NR4A3 provoque une augmentation de CCND2 et médie ainsi le cycle cellulaire.

L'ASIP normal (bloc de droite, cases marron) antagonise le récepteur MC1R entraînant une diminution de la signalisation MC1R et ainsi une diminution de la production d'eumélanine.

Les chevaux présentant une duplication de STX17 (bloc de gauche) ont des sites de liaison supplémentaires pour MITF et NR4A3. Ceci entraîne une expression accrue de NR4A3 et STX17, entraînant une altération du cycle cellulaire et de la carcinogenèse. De plus, on a une augmentation de la prolifération des mélanocytes du fait d'une liaison accrue de MITF, provoquant une apoptose anormale des mélanocytes dermiques et épidermiques, un épuisement des mélanocytes du follicule pileux et ainsi la couleur grise du pelage.

Chez les chevaux présentant une délétion de ASIP (bloc central, cases bleues), l'effet antagoniste de MC1R est perdu, provoquant une augmentation de la signalisation de MC1R. Les chevaux homozygotes pour la mutation ASIP(a/a) produisent alors plus d'eumélanine, donnant la couleur noire au pelage. Les chevaux présentant la duplication STX17 en plus de la délétion ASIP ont des niveaux encore plus élevés de MITF et NR4A3, exacerbant la régulation cellulaire anormale avec le génotype gris. Dans ce cas, les risques de mélanome sont accrus.

Enfin, les chevaux porteurs de la mutation MC1R (bloc de droite, cases rouges) présentent une diminution de l'AMPc, provoquant un passage de la production d'eumélanine à la production de phéomélanine. Ce pigment rouge/marron donne la couleur alezane aux chevaux. L'impact de la diminution de la signalisation MC1R et par conséquent de la diminution de l'expression de MITF et NR4A3 sur la sensibilité et la gravité du mélanome chez les chevaux gris, est inconnu. (Teixeira et al., 2013)

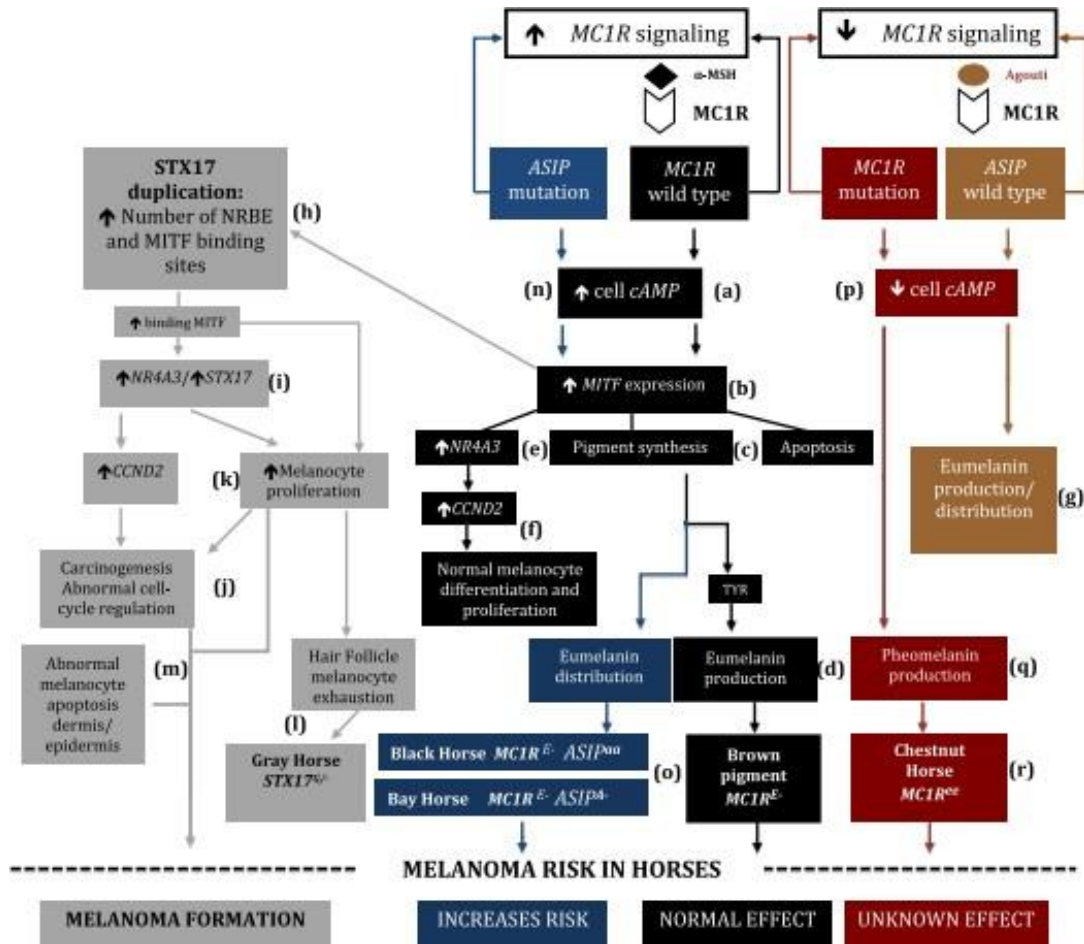


Figure 92. Rôle de la signalisation de STX17 et MC1R dans la formation d'un mélanome chez le cheval (Teixeira et al., 2013)

Enfin, le récepteur de la kinase C activée 1 (RACK1) (protéine servant de point d'ancrage pour la protéine kinase C, et jouant probablement un rôle dans la signalisation cellulaire) a également été associé à la transformation tumorale mélanocytaire. Des études d'immunofluorescence suggèrent que les niveaux d'expression de RACK1 peuvent être utilisés pour différencier les tumeurs mélanocytaires bénignes et malignes. (Philippis et al., 2013)

VII- Pronostic

La majorité des tumeurs mélanocytaires sont bénignes lors de leur présentation initiale. Cependant, entre 1/3 et 2/3 d'entre elles peuvent évoluer vers un comportement malin et

développer des métastases (Mosseri et al., 2014, Philipps et al., 2013). Plus précisément, 95% des cas sont bénins au moment du dépistage mais environ 30% vont devenir malins et métastaser (Knottenbelt et al., 2015). De plus, la plupart des lésions de mélanome a une croissance lente : la plupart des chevaux meurent avec la maladie plutôt qu'à cause d'elle. (Knottenbelt, 2016)

Un graphique représentant l'âge en fonction du grade de mélanome est présenté ci-dessous (Figure 93.). La ligne bleue concerne l'étude sur une population entière de chevaux gris (donc ayant ou non un mélanome), la ligne orange est celle qui nous intéresse car elle étudie seulement des chevaux présentant un mélanome. La ligne verte représente la proportion moyenne hypothétique de l'évolution des grades chez un cheval donné, diagnostiqué pour la première fois avec un mélanome de grade 1 à l'âge de 8 ans.

Il ressort de ce graphique que l'on peut s'attendre à ce que les mélanomes chez les chevaux individuels (ligne orange) progressent en moyenne de 0,3 grade par an, réduisant ainsi le pronostic. (Mackay, 2019)

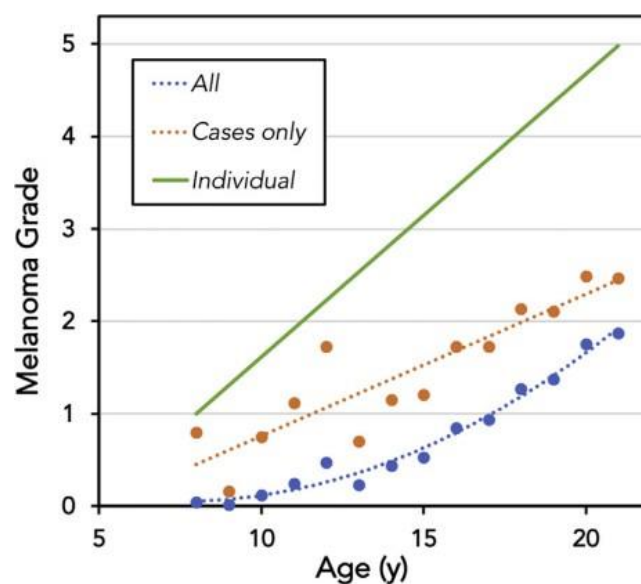


Figure 93. Etude du grade de mélanome en fonction de l'âge du cheval (Mackay, 2019)

VIII- Traitement

1) Ne rien faire

Parfois, le traitement de petites tumeurs, dont la localisation n'est pas gênante, n'est pas nécessaire. Très rarement, les petites lésions régressent spontanément. (Johnson, 1998)

La prévention reste tout de même de limiter l'exposition des chevaux gris au rayonnement solaire. (Portier et al., 2003)

2) Chirurgie

L'exérèse chirurgicale des masses plus importantes a été décrite avec succès. Elle est parfois associée à la cryothérapie (refroidissement du site tumoral à - 20 °C après exérèse). Cette technique obtient un bon taux de succès sur des tumeurs de petite et de moyenne taille.

Le risque de récurrence du mélanome suite à un traitement chirurgical est élevé, surtout si les marges de la tumeur ne sont pas assez larges. (Portier et al., 2003)

Lorsque les tumeurs sont importantes (taille supérieure à 20cm³), l'intervention chirurgicale et l'injection peropératoire de cisplatine (agent de chimiothérapie) sont associées. Deux ou trois traitements supplémentaires à quinze jours d'intervalle sont nécessaires. (Mackay, 2019)

L'exérèse des nævi mélanocytaires et des mélanomes dermiques est de meilleur pronostic que celle des mélanomatoses et des mélanomes malins anaplastiques. (Portier et al., 2003)

L'ablation chirurgicale de lésions étendues de mélanome périnéal est présentée ci-dessous (Figure 94.). La photo 1 représente la tumeur mélanocytaire avant tout traitement. L'image 2 montre la tumeur post chirurgie (la plupart de la tumeur a été enlevée). L'image 3 montre la lésion 2 mois plus tard. Enfin, l'image 4 montre la tumeur après excision au laser. (Knottenbelt et al., 2018)

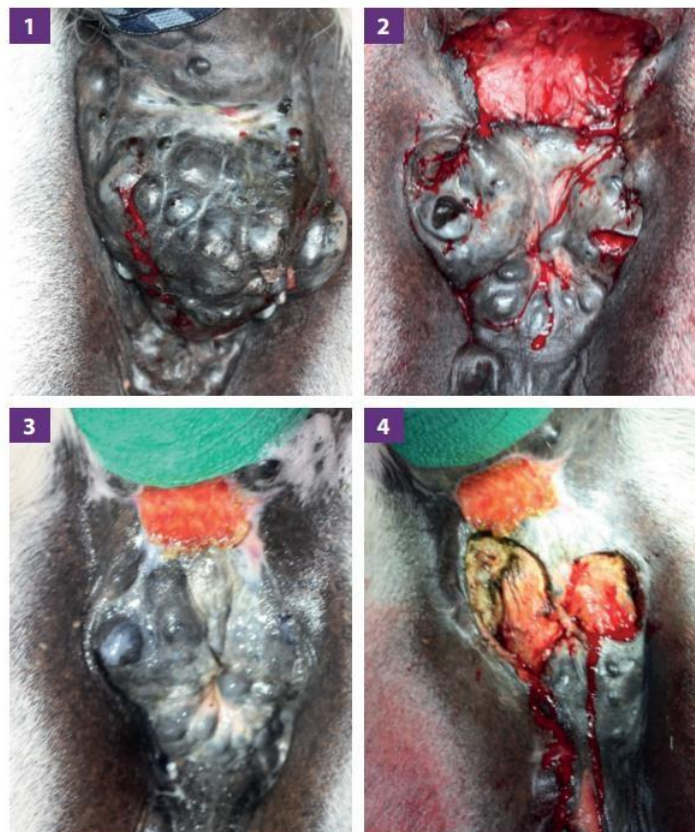


Figure 94. Mélanome périnéal traité par chirurgie et laser (Knottenbelt et al., 2018)

Une étude s'est intéressée au traitement de 53 mélanomes cutanés équinés par traitement chirurgical, par laser CO₂ et par lame de scalpel seule. Il en ressort de bons résultats, avec 85.7% des tumeurs traitées au laser CO₂ n'ayant pas rechuté à 8 mois ou plus après exérèse. (Mosseri et al., 2014)

3) Chimiothérapie

A/ Injections intratumorales

Les molécules de choix utilisées en chimiothérapie intratumorale sont la cisplatine et la carboplatine (analogue de la cisplatine). Ces molécules ont un spectre d'activité très large, permettant de traiter tant les tumeurs épithéliales (épithéliomas spinocellulaires) que les

tumeurs mésoenchymateuses (sarcoïdes, sarcome des tissus mous, mélanome). (Mackay, 2019)

La préparation injectée consiste en une émulsion à une concentration de 3.3mg/mL de cisplatine, mélangée par mélange "push-pull" à une solution aqueuse à 10 mg/mL avec de l'huile de graines de sésame. L'émulsion est injectée avec des aiguilles de taille 22 gauges insérées le long de pistes parallèles et, si nécessaire, sur plusieurs plans tissulaires, de sorte que les pistes adjacentes soient espacées à intervalles de 1 cm à travers et autour de la tumeur (cf Figure 95.). Tout ceci permet de déposer 0,3 ml d'émulsion contenant 1 mg de médicament par centimètre cube de tumeur. Le composant huileux est destiné à favoriser la rétention du médicament en retardant l'absorption systémique, mais il provoque également une inflammation se traduisant par un gonflement et œdème du tissu péri-tumoral (Mackay, 2019, Philipps et al., 2013). Ainsi, du fait de l'apparition d'une réaction inflammatoire deux à trois jours après chaque injection intratumorale, une administration de flunixin à la posologie de 2,2 mg/kg/j par voie veineuse est recommandée pour assurer un meilleur confort du cheval. (Mackay, 2019)



Figure 95. Injection intratumorale de cisplatine chez un cheval gris présentant un mélanome anal (Philipps et al., 2013)

L'avantage de la chimiothérapie intratumorale est de pouvoir délivrer de grosses concentrations d'agent de chimiothérapie (plus grandes que s'ils étaient donnés par voie systémique) tout en évitant les effets secondaires. (Philipps et al., 2013)

Le taux de réponse pour les mélanomes équinés traités avec de la cisplatine intratumorale a été rapporté jusqu'à 81 % et serait inversement lié au volume de la tumeur (Philipps et al., 2013)

Une étude portant sur 16 mélanomes inférieurs ou égaux à 5 cm de diamètre traités par voie intratumorale avec de la cisplatine selon le protocole ci-dessus, a montré que 87,5 % des mélanomes de l'étude ont été éliminés et n'ont pas récidivé pendant au moins 2 ans. Après deux ans, 70 % des tumeurs ne récidivent pas. (Mackay, 2019)

La mitomycine C est un nouvel agent anticancéreux qui semblerait moins dangereux que la cisplatine et présenterait un intérêt dans le traitement ou la prévention de récurrence des mélanomes équinés (Mosseri et al., 2014). Cet agent semble avoir un effet anti-mélanocytaire spécifique. Il doit être injecté par voie intratumorale à forte concentration sur une longue période. (Knottenbelt et al., 2018)

B/ Utilisation de billes de cisplatine

La chimiothérapie peut également être administrée dans la tumeur grâce à l'utilisation de billes contenant un médicament biodégradable (Figure 96.). De telles billes sont commercialisées sous le nom commercial Matrix III billes et peuvent être imprégnées de cisplatine à la dose de 1,6 mg/bille, ou de carboplatine à la dose de 4,6 mg/bille. (Philipps et al., 2013)

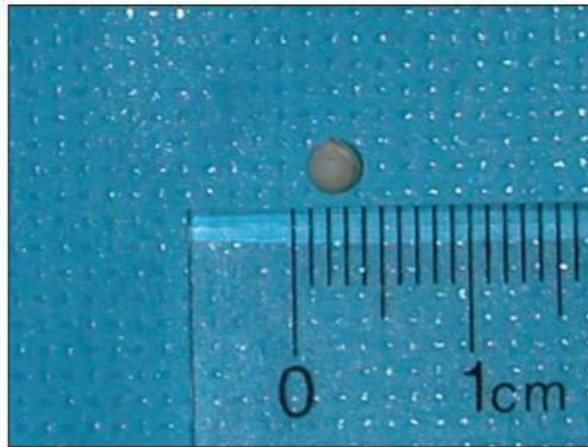


Figure 96. Bille de cisplatine (Hewes et al., 2006)

Une étude rétrospective a été effectuée sur différents types de tumeurs cutanées, dont 14 mélanomes, traités par implantation de billes contenant du cisplatine. Le traitement consistait en l'implantation d'une seule bille directement dans des tumeurs plus petites, ou en l'implantation de plusieurs billes (espacées de 2 cm) dans le lit de la plaie des tumeurs plus grosses dégonflées chirurgicalement. La plupart des chevaux a reçu un seul traitement et tous sauf un sont restés sans tumeur plus de 2 ans après l'implantation. (Hewes et al., 2006)

4) Hyperthermie

L'hyperthermie ciblée des tumeurs produit ou améliore potentiellement les effets antitumoraux. En effet, lorsque la tumeur et les tissus environnants sont chauffés entre 41°C et 43°C, les cellules tumorales (mais pas les cellules normales) sont soumises à un stress thermique, provoquant une surexpression des protéines de choc thermique et la perte de molécules qui agissent au niveau des voies moléculaires associées aux dommages. Ceci stimule ainsi les réponses immunitaires antitumorales innées et acquises. La chaleur améliore également la cytotoxicité des agents de chimiothérapie en perméabilisant de manière réversible les membranes cellulaires et en supprimant les mécanismes de réparation de l'ADN. Par exemple, le système ThermoField 250A principalement utilisé aux Etats-Unis utilise l'énergie des micro-ondes pour chauffer les tissus sous une grande plaque d'application à une profondeur de plusieurs centimètres. (Mackay, 2019, Philipps et al., 2013)

Le protocole recommandé est deux séries de 30 à 60 minutes d'hyperthermie, délivrées après la cisplatine ou la carboplatine intratumorale. Ce traitement doit être répété toutes les 2 semaines si nécessaire. Cette technique a été efficace dans la résolution complète des mélanomes sans chirurgie sur 2 chevaux. (Mackay, 2019)

L'image d'un cheval recevant un traitement par hyperthermie est visible ci-après (Figure 97.). Le boîtier sur la droite est le système ThermoField.



Figure 97. Traitement d'un mélanome équin par hyperthermie avec le système Thermofield (Philipps et al., 2013)

5) Electrochimiothérapie

L'ElectroChimioThérapie (ECT) est une procédure combinant la perméabilisation transitoire de la tumeur via des impulsions électriques, avec l'utilisation d'agents de chimiothérapie. (Mackay, 2019)

Des impulsions électriques sont appliquées à travers les tumeurs pour ouvrir les pores des membranes et propulser les molécules médicamenteuses dans le cytosol. En raison de l'intensité accrue de la dose intracellulaire, la cytotoxicité de la cisplatine est augmentée jusqu'à 80 fois. L'ECT entraîne également des agents cytotoxiques dans les cellules endothéliales et stromales, perturbant ainsi l'approvisionnement en sang et la structure de la tumeur traitée. (Mackay, 2019)

Ce traitement chez les chevaux est réalisé sous sédation ou anesthésie générale immédiatement après saturation de la tumeur avec du cisplatine ou du carboplatine aqueux (1 mg/mL). Les électropulseurs standards ne sont efficaces que jusqu'à une profondeur de 1 cm. L'ECT doit être réservée aux petites tumeurs ou associée à une réduction chirurgicale des tumeurs plus grosses. (Mackay, 2019) Les électrodes sont présentées sur l'image ci-dessous (Figure 98.).

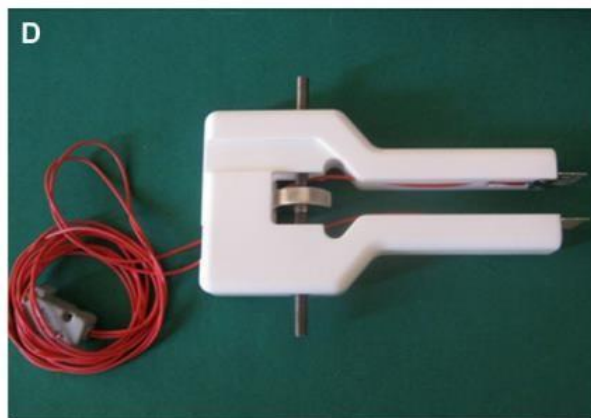


Figure 98. Représentation des électrodes utilisées lors d'électrochimiothérapie chez le cheval (Scacco et al., 2012)

Une étude sur un cheval camarguais présentant un mélanome labial a montré une réduction de 50% de la taille de la tumeur après 2 séances d'ECT à 2 semaines d'intervalle. Le propriétaire avait arrêté le traitement après 2 séances pour des raisons financières mais malgré cela, le cheval est toujours en rémission partielle 1 an post-traitement (Spugnini et al., 2011). L'évolution de la tumeur après 1 séance d'ECT (photo B) puis une autre séance 2 semaines après (photo C) est présentée sur la figure ci-dessous (Figure 99.).



Figure 99. Evolution clinique d'un mélanome labial traité par électrochimiothérapie (Spugnini et al., 2011)

6) Radiothérapie

Les tumeurs candidates à la radiothérapie sont des tumeurs localement très invasives, des tumeurs qui ne peuvent être enlevées chirurgicalement ou des tumeurs qui récidivent après exérèse chirurgicale. (Theon, 1998)

Il existe 2 techniques de radiothérapie utilisées en oncologie équine : la téléthérapie (ou radiothérapie externe), et la brachythérapie (ou curiethérapie). Durant la téléthérapie, la source d'irradiation est éloignée du cheval (située à 80-100cm) (Theon, 1998). La dose totale de 30-45Gy est donnée par fraction sur plusieurs sessions, toutes sous anesthésie générale (Theon, 1998). L'avantage de cette technique est que l'on peut administrer de hautes doses d'irradiations directement sur la tumeur et que l'on a une chute rapide de la dose en dehors du volume de traitement, limitant la dose au tissu normal non impliqué adjacent. A l'inverse, lors de la brachythérapie (ou curiethérapie), les sources d'irradiation sont implantées directement dans les tissus tumoraux par l'intermédiaire d'implants. (Theon, 1998)

Dans le traitement du mélanome, c'est la brachythérapie interstitielle qui est principalement décrite dans la littérature. Elle consiste en l'irradiation de la tumeur par des rayons gamma.

L'Iridium 192 ou de l'iode 125 est implanté en intratumoral via un applicateur à paille parallèle (flèche rouge sur la Figure 100 ci-dessous) sous anesthésie générale. Une exérèse chirurgicale est parfois associée. Ce traitement présente de bons résultats pour les tumeurs inférieures à 50 cm³ (Theon, 1998). De plus, cette technique présente des coûts réduits et une facilité d'utilisation par rapport à la téléthérapie. (Philipps et al., 2013)



Figure 100. Traitement d'un mélanome préputial par brachythérapie (Bradley et al., 2017)

Une avancée récente dans la brachythérapie a été fournie par le système de curiethérapie Axxent qui est entièrement électronique et permet à la radiation thérapeutique d'être livrée sans l'utilisation de sources radioactives et avec un blindage minimal. (Philipps et al., 2013) Cet appareil est présenté sur la figure ci-dessous (Figure 101.). L'image a représente la source de rayon-x, l'image b représente un cathéter ballon et l'image c représente la machine Axxent dans son intégralité. (Dickler et al., 2009)



Figure 101. Système de curiethérapie Axxent (Dickler et al., 2009)

7) Immunothérapie

A/ Utilisation du Bacille Calmette et Guérin

Le Bacille Calmette et Guérin (BCG) est une souche vivante atténuée de *Mycobacterium tuberculosis* utilisée dans le traitement de certains cancers. Son utilisation en injection intratumorale est malheureusement souvent décourageante chez le cheval. (Portier et al., 2003)

B/ Utilisation des interleukines 12 et 18

Les interleukines (IL) 12 et 18 sont des cytokines qui stimulent de multiples processus en lien avec les réponses immunitaires innées et acquises. Elles ont des effets antitumoraux par l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, la production d'interféron-g et l'induction de l'apoptose dans les cellules tumorales. Différentes études ont évalué l'utilisation de ces agents chez des chevaux gris porteurs de tumeurs. Trois d'entre elles sont présentées ci-dessous. (Mackay, 2019, Philipps et al., 2013)

La première étude s'est intéressée à des mélanomes équins injectés 1 à 6 fois, avec des vecteurs ADN chargés de gènes codant soit pour IL-12 humaine, IL-12 équine, IL-18 équine, ou une combinaison d'IL-12 équine et IL-18. Dans chaque cas, une réduction significative du volume des tumeurs (d'environ 20 % pour les gènes équins et 60 % pour l'IL-12 humaine) a été observée. Chez les chevaux ayant reçu la combinaison IL-12/IL-18, le vecteur d'ADN a également été administré par voie intramusculaire. Chez ces chevaux, un rétrécissement tumoral a également été observé dans les cellules non injectées. (Mackay, 2019)

La deuxième étude a porté sur l'injection intratumorale de plasmides d'ADN codant pour le gène de l'IL-12 humaine dans une cohorte de 7 chevaux gris. Dans les tumeurs traitées avec l'ADN codant pour l'IL-12, une réduction moyenne de la taille de la tumeur de 41 % par rapport à la valeur initiale a été observée après un cycle. Les tumeurs non traitées ont montré une légère augmentation de volume jusqu'à 107 % du volume tumoral initial. Les meilleures réponses, c'est-à-dire des volumes tumoraux minimaux, ont été observées à partir du dixième jour après le début du traitement jusqu'au jour 99, avec une moyenne de 30 jours. Après avoir atteint le volume minimal, les tumeurs ont lentement repoussé. (Heinzerling et al., 2001)

La troisième étude portait sur l'injection intratumorale de plasmides d'ADN contenant soit de l'IL-12, soit de l'IL-18 équine dans une cohorte de 26 chevaux gris. Cette étude a montré que l'injection intratumorale d'IL-12 et l'ADN plasmidique codant pour l'IL-18 était sûre et efficace pour le traitement du mélanome métastatique chez le cheval. Les deux alternatives thérapeutiques ont induit une régression importante des tumeurs étudiées. Une combinaison de ces agents pourrait être envisagée pour de futures études. (Muller et al., 2011)

De manière générale, les tumeurs injectées dans ces études ont régressé chez la plupart des chevaux et la thérapie semblait sûre et bien tolérée. Malheureusement, ces traitements ne sont pas disponibles dans le commerce et leurs bénéfices semblent limités aux tumeurs injectées, c'est-à-dire qu'il n'y a aucun effet antitumoral systémique. (Philipps et al., 2013)

C/ Utilisation de la cimétidine

La cimétidine est un exemple d'immunothérapie non spécifique, c'est-à-dire ne ciblant pas directement les cellules tumorales ou les antigènes liés aux tumeurs, mais stimulant plutôt le système immunitaire de manière générale (Philipps et al., 2013). En effet, certains patients atteints de cancer présentent des cellules T suppressseurs qui altèrent leurs propres mécanismes de défense antitumorale. L'histamine active ces cellules au niveau de récepteurs histaminiques H2. La cimétidine est un antagoniste des récepteurs H2, bloquant ainsi l'activation des cellules T suppressseurs et favorisant la réponse immunitaire humorale et cellulaire. (Knottenbelt et al., 2015, Portier et al., 2003, Philipps et al., 2013)

La posologie est de 2,5 mg/kg trois fois par jour, ou 3.5mg/kg 2 fois par jour, ou 7.5mg/kg une fois par jour pendant au moins trois mois, par voie orale. Le traitement ne semble pas avoir d'effet secondaire à long terme. (Knottenbelt et al., 2015, Portier et al., 2003, Mackay, 2019)

Le traitement par la cimétidine présente surtout un succès sur les tumeurs actives et en croissance (Knottenbelt et al., 2015, Portier et al., 2003). Une réponse est démontrée par un lent déclin de 50 à 90% de la taille de la tumeur et cette réponse se produit pendant les 6 premières semaines de traitement. Si le médicament semble avoir un effet bénéfique, il doit être poursuivi quotidiennement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration. Si aucun effet significatif n'est observé après 3 à 4 semaines, il n'est pas nécessaire de continuer le traitement. Les résultats sont très variables. La progression des tumeurs serait stoppée pendant des mois à des années après l'arrêt du traitement. Une repousse à l'arrêt du traitement est également rapportée. (Knottenbelt et al., 2015)

D/ Utilisation de micro-organismes

L'utilisation de *Streptococcus pyogenes* chez le cheval a été rapidement étudiée. Une étude a été réalisée sur un cheval gris atteint d'un mélanome de stade 5. Celui-ci a reçu une injection de 8 doses de vaccin plasmidique à ADN contenant le gène emm55 de *S pyogenes*. Les résultats ont montré un rétrécissement de toutes les tumeurs, y compris celles qui n'avaient pas été injectées. (Mackay, 2019)

L'utilisation de micro-organismes reste donc très controversée et semble peu efficace.

E/ Utilisation du vaccin Oncept

La séquence de la tyrosinase équine partage 90 % d'homologie avec la séquence de la tyrosinase humaine. Il semble donc intéressant d'étudier l'utilité du vaccin Oncept chez le cheval. (Philipps et al., 2013)

L'utilisation de ce vaccin a été évaluée dans une petite cohorte de chevaux non atteints de mélanome : cinq chevaux femelles sains non porteurs de tumeur âgés de 8 et 9 ans ont été utilisés dans cette étude. Les chevaux ont été vaccinés dans les muscles pectoraux avec 0,4 mL (100 mg) d'un vaccin à ADN plasmidique xénogénique codant pour HuTyr (Oncept).

Le protocole de vaccination consistait en quatre injections bihebdomadaires aux jours 0, 14, 28 et 42.

Des évaluations visuelles des sites de vaccination ont été effectuées quotidiennement pendant les 2 jours suivant chaque vaccination pour évaluer d'éventuelles réactions locales au site. La posologie du vaccin et le calendrier vaccinal ont été choisis pour être en adéquation avec le protocole actuellement recommandé chez les chiens pour traiter le mélanome malin. Les

résultats de cette étude suggèrent que le vaccin est sûr et efficace, et génère des réponses immunitaires dirigées contre l'antityrosinase chez les chevaux. (Lembckel et al., 2012)

Un essai clinique financé par la Morris Animal Foundation a aussi montré l'utilité du vaccin Oncept chez les chevaux porteurs de tumeurs. La figure ci-dessous (Figure 102.) représente l'évolution clinique d'un cheval atteint de mélanome avant et après avoir été traité avec 4 doses de vaccin Oncept. On note une régression significative de la tumeur. (Philipps et al., 2013)

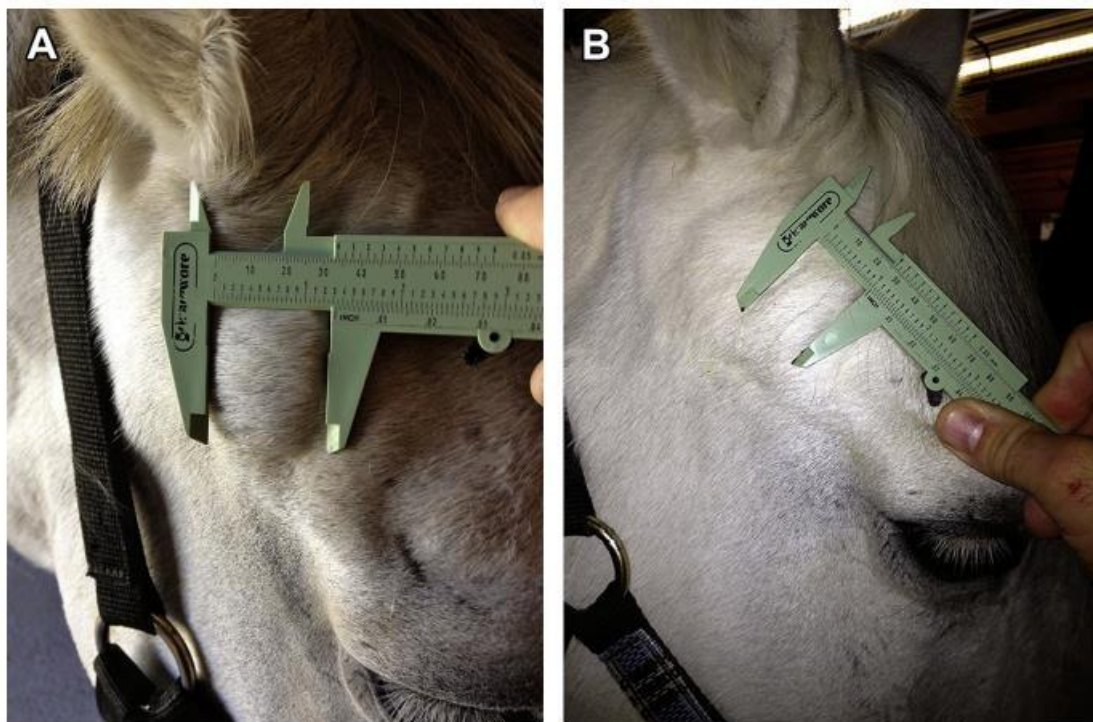


Figure 102. Evolution clinique d'un cheval atteint de mélanome traité avec le vaccin Oncept (Philipps et al., 2013)

Bien que ce vaccin semble être efficace dans le traitement du mélanome chez le cheval selon ces études, son efficacité reste discutable. Son utilisation est donc controversée et n'est pas présente en France.

PARTIE V : Comparaison des mélanomes chez nos trois espèces d'étude

I- Epidémiologie et évolution

Le mélanome est une maladie fréquemment retrouvée chez nos 3 espèces d'étude : 11^e cancer le plus fréquent chez l'homme, 2^e cancer des extrémités digitées et 2^e cancer oral chez le chien, 5^e cancer le plus fréquemment rencontré chez le cheval.

Ce cancer est en constante évolution, et le nombre de cas ne cesse d'augmenter.

II- Facteurs favorisants

Les facteurs favorisants sont différents selon les espèces. Chez l'homme, les UV semblent être le principal facteur favorisant. En effet, on retrouve surtout cette maladie chez les personnes de phénotype clair (phénotype I ou II). Chez le chien et le cheval, le facteur favorisant semble plutôt être génétique. En effet, on retrouve des races prédisposées, et celles-ci ont généralement un pelage ou des muqueuses foncées.

Le mélanome chez le chien semble non lié aux UV : cet animal est donc un bon modèle d'étude des mélanomes non UV-induits chez l'homme. En effet, on retrouve chez l'homme des mélanomes buccaux ou cutanés dans des régions avec poils. (Cadieu et al., 2014, Prouteau, 2020)

III- Classification

La classification TNM est retrouvée chez les 3 espèces d'étude. Afin de déterminer le stade du mélanome, il s'agit donc d'étudier l'épaisseur de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques drainant la zone d'intérêt et la présence ou non de métastases à distance. Chez le cheval, cette détermination a rarement lieu, le mélanome étant principalement bénin au moment du diagnostic.

Chez les 3 espèces, nous retrouvons les mêmes grandes catégories dans la classification clinique : mélanome cutané, mélanome des muqueuses (mélanome oral), mélanome des extrémités digitées (surtout chez l'homme et le chien). La catégorie la plus fréquemment rencontrée est le mélanome cutané pour l'homme et le cheval, le mélanome des muqueuses pour le chien. Les localisations cutanées sont aussi retrouvées chez le chien, mais dans 50 % des cas, ces tumeurs ne sont pas malignes. Elles se nomment alors mélanocytomes, et se rapprochent des nævi humains. (Cadieu et al., 2014)

IV- Clinique

Chez nos trois espèces, le mélanome est représenté cliniquement par une masse unique ou multiple, de couleur noirâtre, de taille variable et de croissance assez rapide.

A partir de cette masse, des métastases peuvent survenir. Chez le cheval, elles sont en général tardives et envahissent surtout la rate, le foie et les poumons. Chez le chien, les

métastases sont précoces et envahissent préférentiellement les poumons pour les mélanomes muqueux et les mélanomes des extrémités digitées. Les mélanomes cutanés canins sont généralement bénins. Chez l'homme, les métastases sont d'abord situées au niveau du nœud lymphatique de drainage de la zone touchée, puis au niveau des poumons. Elles déterminent les stades III et IV de la maladie.

Les signes cliniques sont généralement déterminés par l'emplacement de la tumeur. Chez le chien, ils se traduisent par une halitose, une dysphagie, un ptyalisme ou une fracture de l'os mandibulaire. Chez le cheval, on retrouve une perte de poids, une constipation, des coliques ou des signes neurologiques.

V- Dépistage

Chez l'homme, les connaissances sur ce type de cancer mènent à un dépistage précoce afin de diminuer la morbidité et la mortalité. Les populations à risque sont fortement incitées à se faire dépister régulièrement. Différentes méthodes utilisant la technologie digitale sont utilisées, telles que la dermoscopie digitale ou MelaFind.

Chez les chiens, il serait intéressant de dépister les races à risque pouvant être considérées comme porteuses d'un syndrome de cancer héréditaire. Cependant, ce dépistage n'est pas réalisé régulièrement en pratique. (Schiffman, Breen, 2015)

Enfin chez le cheval, un dépistage a rarement lieu. Il serait intéressant de réaliser des campagnes de communication ou des dépistages précoces par les vétérinaires (lors des consultations vaccinales par exemple). L'intérêt de cela serait de pouvoir retirer la tumeur quand elle est de petite taille, évitant ainsi les problèmes futurs de défécation par exemple.

VI- Diagnostic

De manière générale, différentes étapes sont nécessaires au diagnostic de certitude.

Dans un premier temps, des signes cliniques inhabituels, l'apparition d'une masse non présente précédemment ou le changement d'aspect d'un grain de beauté amène les personnes concernées/propriétaires d'animaux à se présenter chez un professionnel de santé. Les grains de beauté sont plus fréquents chez l'homme que chez le chien ou le cheval, qui viennent plutôt pour l'apparition d'une masse.

Une anamnèse complète est d'abord effectuée, afin de préciser les antécédents familiaux, les éventuels facteurs de risque et les comorbidités chez l'homme. Chez l'animal, il n'est pas question d'antécédents familiaux, les questions portent plutôt sur la date d'apparition, l'évolution de la masse et les éventuels traitements déjà effectués.

Un examen clinique complet est ensuite réalisé, avec analyse de la lésion (selon les critères ABCDE ou la méthode de la liste en sept points chez l'homme), palpation, analyse de tout le revêtement cutané et des muqueuses, et palpation des aires ganglionnaires chez l'homme. Chez l'animal, un examen clinique complet est réalisé et la recherche d'éventuelles autres masses a lieu.

En médecine humaine, la dermoscopie est utilisée afin d'augmenter la précision du diagnostic. Elle permet également un diagnostic plus rapide pendant la consultation et non invasif. Il pourrait être intéressant d'utiliser cette technique chez le chien et le cheval, principalement dans des régions sans poils afin d'affiner le diagnostic rapide chez ces espèces.

Une cytoponction de la/des masse(s) trouvé(es) est réalisée par aiguille fine. C'est une analyse histologique suite à une biopsie ou exérèse qui mènera à un diagnostic de certitude.

Des examens complémentaires tels que des examens d'imagerie (radio thoracique, scanner) peuvent être réalisés afin de détecter d'éventuelles métastases lors de bilans d'extension.

VII- Pathogénie et physiopathologie

Les évènements moléculaires sont les mêmes pour les mélanomes chez les trois espèces. Les différences se situent surtout au niveau génomique.

En effet, le mélanome buccal canin n'a pas de rayonnement UV comme facteur de risque, il n'est donc pas surprenant que le spectre des mutations diffère du mélanome cutané humain.

Le gène BRAF est muté dans le mélanome cutané humain mais pas dans le mélanome oral humain. Les mutations de BRAF sont aussi rares dans le mélanome oral chez le chien (Vail et al., 2020). La mutation BRAFV600E est retrouvée dans environ 6 % des mélanomes buccaux canins (Van der Weyden et al., 2016). De plus, cet oncogène BRAF, qui est muté dans plus de 50 % des cas de mélanomes liés au soleil (exposition régulière et répétée) chez l'homme, n'a jamais été trouvé muté chez le chien (Cadieu et al., 2014). Cette mutation BRAF n'est retrouvée que dans 15% des cas pour le mélanome acro-lentigineux chez l'homme, mélanome qui se rapproche du mélanome muqueux canin car il est retrouvé sur des zones non exposées au soleil. Il présente le même pronostic plus sombre (survie à 5 ans de 80%), que le mélanome canin. (Prouteau, 2020)

De plus, nous trouvons dans les mélanomes muqueux canins (3/80 cas de mélanomes buccaux), des mutations somatiques de NRAS, gène muté dans les situations de moindre exposition au soleil chez l'Homme (exposition faible et non régulière). (Cadieu et al., 2014) Des mutations de NRAS chez le chien ont également été trouvées aux mêmes endroits que pour le mélanome humain (le résidu correspondant à Q61). (Van der Weyden et al., 2016)

Une étude a comparé la génétique des mélanomes muqueux chez l'homme, le chien et le cheval grâce à la réalisation d'un séquençage. L'analyse de ces données a montré des gènes mutés de manière récurrente chez les 3 espèces (NRAS, PTPRJ, FAT4, TP53, PTEN) et des allèles germinaux pathogènes communs (BRCA1, BRCA2, TP53). Cependant, les profils de nombre de copies d'ADN sont divergents selon les espèces : l'homme et le chien présentent des gains et des pertes substantiels en nombre de copie, tandis que chez les chevaux nous observons moins de changements. (Wong et al., 2019) Des mutations de c-KIT, et/ou surexpression de c-KIT sont fréquentes dans le mélanome canin et dans le mélanome de l'homme. (Van der Weyden et al., 2016)

Chez les chevaux, des changements au niveau de gènes liés à la couleur du pelage (STX17, ASIP, MC1R, NR4A3) jouent un rôle dans l'apparition d'un mélanome (se reporter à la partie IV pour plus de précisions).

VIII- Pronostic

Chez les humains et les chiens, les mélanomes malins peuvent entraîner des métastases généralisées menaçant le pronostic vital ; cependant, contrairement aux humains, la plupart des chevaux ne mourront pas d'une maladie métastatique, mais seront euthanasiés en raison de complications locales de la maladie (par exemple les mélanomes périanaux qui empêchent la défécation normale ou l'évolution d'une masse provoquant une rupture, ulcération, ou infection devenant vite douloureuse pour l'animal). Il en est de même pour le mélanome cutané du chien, le plus souvent bénin. (Philipps et al., 2013)

Le taux de survie à 5 ans est seulement de 25 à 30% pour le mélanome muqueux de l'homme, pronostic le plus sombre comme le mélanome muqueux du chien (Prouteau, 2020). De manière simplifiée, on peut classer les mélanomes comme suit du meilleur pronostic au pronostic le plus sombre : mélanome cutané < mélanome acro-lentigineux/des extrémités digitées < mélanome des muqueuses.

Différents marqueurs pronostics sont à l'étude : épaisseur de Breslow, LDH, protéine S100 β , protéine C-réactive, protéine HMB-45 chez l'homme ; activité jonctionnelle, ulcération, invasion lymphatique, index mitotique, atypies nucléaires, degré de pigmentation et Ki 67 chez le chien.

Un marqueur pronostic commun chez nos 3 espèces a été mis en évidence : il s'agit de la protéine récepteur de la kinase C activée 1 (RACK1).

L'expression de cette protéine est un phénomène qui favorise l'invasion cellulaire et conduit à la dissémination des cellules tumorales. En effet, RACK1 régule la migration et l'invasion des cellules de différentes manières, en régulant la polarité et la direction des cellules cancéreuses, en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse (première étape menant à la formation de métastases), en modulant l'activité de Src, un non-récepteur à la tyrosine kinase qui est un acteur clé dans la migration des cellules tumorales et en intégrant la signalisation de récepteurs intervenant dans la réorganisation du cytosquelette (Duff, Long, 2017). L'étude de cette protéine d'intérêt a été effectuée chez nos 3 espèces étudiées dans cette thèse.

Chez l'homme, cette protéine est un indicateur du pronostic de la maladie mais aussi une potentielle cible thérapeutique dans le traitement du mélanome. En effet, la quantité de RACK1 est plus élevée dans les tissus tumoraux et son niveau d'expression est associé à la progression clinique du mélanome. De plus, l'inactivation de RACK1 supprimerait la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire et favoriserait l'apoptose. (Shen et al., 2020)

Chez le chien, des marquages par immunofluorescence RACK1-Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) ont permis de distinguer mélanomes et mélanocytomes chez un groupe de chiens. La protéine RACK1 peut donc être utilisée comme marqueur du diagnostic du mélanome, et même un marqueur pronostic car témoignant de la malignité (Campagne et al., 2013). La même expérience d'immunomarquage a été effectuée chez le cheval, témoignant que RACK1 est un marqueur important de malignité. (Campagne et al., 2012)

Ainsi, la protéine RACK1 est un marqueur pronostic commun chez l'homme, le chien et le cheval mettant en évidence la malignité du mélanome. Ce marqueur peut aussi contribuer à faire progresser le diagnostic des mélanomes et est une potentielle cible thérapeutique. L'intérêt est donc encore à l'étude.

IX- Traitement

1) Chirurgie

Chez nos 3 espèces d'étude, la chirurgie est la technique de choix pour le mélanome non métastatique. Il est important d'être en marge saine dans la mesure du possible, c'est-à-dire d'avoir des marges entre 5mm et 2cm. Une analyse histologique de la tumeur ainsi retirée sera effectuée afin de déterminer si les marges sont bonnes et afin d'avoir une idée du pronostic.

Le retrait et l'analyse des nœuds lymphatiques drainant la zone d'intérêt devront être effectués si ceux-ci semblent infiltrés.

Chez le chien, une mandibulectomie partielle ou une maxillectomie est souvent nécessaire.

Si la résection a lieu à un stade précoce de la maladie, le pronostic est plutôt bon (survie à 10 ans de 90% chez l'homme, 10% de récurrence chez le chien, 85.7% des tumeurs n'ont pas rechuté à 8 mois ou plus après exérèse chez le cheval).

2) Chimiothérapie

De manière générale, le mélanome présente un taux de réponse assez faible à la chimiothérapie.

Chez l'homme et le chien, l'agent de chimiothérapie principalement utilisé est la dacarbazine. Son utilisation est indiquée pour des mélanomes présentant un risque de métastases modéré (stade III non opérable et IV chez l'homme, mélanome cutané malin avec un haut score de tumeur et/ou une expression du Ki67 augmentée (Ki67>15%), mélanome buccal ou des extrémités digitées chez le chien).

Chez le cheval, les agents de chimiothérapie principalement utilisés sont la cisplatine et la carboplatine via des injections intratumorales ou l'utilisation de billes diffusant la cisplatine dans l'environnement tumoral.

Le pronostic suite à l'utilisation seule de ce traitement reste sombre.

3) Radiothérapie

La radiothérapie est le traitement recommandé dans le cas où l'on ne peut être en marges saines, dans le cas d'une récurrence après chirurgie ou dans le cas de métastases osseuses. En médecine vétérinaire, cette technique est difficilement réalisable : en effet, peu de centres sont disponibles en France et les coûts sont très élevés.

Il existe différents protocoles : hypofractionné (le plus utilisé) ou hyperfractionné. Chez le cheval, on différencie la téléthérapie (source d'irradiation éloignée du cheval) de la brachythérapie (source d'irradiation implantée dans les tissus tumoraux).

Le pronostic suite à un traitement par radiothérapie seule reste moyen.

4) Immunothérapie

L'immunothérapie est utilisée principalement chez l'homme. En effet, des anticorps monoclonaux ont été développés, ciblant le CTLA4, PD-1 et PD-L1.

Chez le cheval, l'utilisation des interleukines 12 et 18 a été montrée dans certaines études. Cependant, leur utilisation ne s'est pas développée car il ne semblerait y avoir aucun effet antitumoral systémique.

L'intérêt de l'immunothérapie de manière générale est qu'elle agit au niveau des réponses immunitaires innées et acquises, et a ainsi un effet antitumoral par activation des lymphocytes T cytotoxiques ou induction de l'apoptose des cellules tumorales notamment. Ainsi, il est important de réaliser des études chez le chien et le cheval portant sur l'utilité et l'efficacité de cette thérapie, notamment en s'intéressant aux mêmes cibles que celles retrouvées chez l'homme (PD-1, PD-L1, CTLA4).

5) Vaccination

Chez l'homme, différentes thérapies vaccinales sont utilisées, telles que la thérapie par injection de LT spécifiques, par protéines de choc thermique, peptides antitumoraux, ou cellules tumorales génétiquement modifiées.

Chez le chien et le cheval, un vaccin contenant un ADN codant pour le gène de la tyrosinase humaine a été mis sur le marché aux USA. Ce vaccin est utilisé à titre palliatif, et non à titre préventif. Il est nécessaire de réaliser plusieurs injections à intervalles réguliers et son coût est non négligeable. L'utilité de ce vaccin dans le traitement du mélanome reste discutable, des études sont en cours. Il n'est pas commercialisé en France.

Un tableau récapitulatif des différentes caractéristiques du mélanome chez nos 3 espèces d'étude est disponible en Annexe 1.

CONCLUSION

Le mélanome est une tumeur cutanée fréquente chez l'homme avec un pronostic sombre. L'objectif de ce travail bibliographique est de faire un état des lieux des connaissances en médecine humaine et vétérinaire sur les tumeurs mélanocytaires cutané-muqueuses. En médecine vétérinaire, nous nous sommes principalement intéressés aux deux espèces les plus fréquemment touchées par ces tumeurs : le chien et le cheval. Nous avons comparé les tumeurs mélanocytaires cutané-muqueuses entre ces espèces pour évaluer l'intérêt d'un modèle canin ou équin pour l'étude de ces tumeurs (pathogénie, diagnostic, traitement).

Suite à cette étude, nous pouvons décrire de nombreux points communs entre les mélanomes de l'homme, du chien et du cheval. La classification clinique est la même : nous retrouvons ainsi, dans les grandes lignes, le mélanome cutané, le mélanome des muqueuses et le mélanome des extrémités digitées. La différence se retrouve au niveau des pourcentages d'apparition de chaque catégorie chez nos espèces d'étude.

Chez ces trois espèces, le nombre de cas est en constante augmentation, que ce soit du fait d'un manque de protection vis-à-vis des UV (homme), de facteurs génétiques, ou de facteurs encore inconnus. Quoiqu'il en soit, les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mise en place d'un mélanome chez nos trois espèces d'étude restent très proches ; les principales différences se trouvant au niveau génomique.

Enfin, nous retrouvons les mêmes grands types de traitement chez l'homme, le chien et le cheval. La chirurgie avec exérèse des masses reste le traitement de choix, mais ceci n'est pas toujours aisé en fonction de la localisation de celles-ci, notamment dans le cas du mélanome muqueux. Un traitement par chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée est possible en complément, souvent même fortement conseillé. De plus, un vaccin en médecine vétérinaire a été développé, dont l'utilité reste discutable. De manière générale, les traitements retrouvés en médecine humaine sont plus complexes.

L'âge d'apparition du mélanome est un facteur différenciant entre les espèces : on peut retrouver des mélanomes chez de jeunes chevaux, tandis que chez l'homme ils se déclarent principalement chez des personnes âgées. D'autres différences sont retrouvées entre les espèces, notamment le rôle du soleil (pas de rôle dans le mélanome équin, ni dans le mélanome canin) et ou des examens complémentaires effectués en humaine et non retrouvés en médecine vétérinaire.

Ainsi, le mélanome est une maladie importante de santé publique, tant par son nombre de cas que par son pronostic souvent sombre. Il est important de continuer les études de cette maladie afin de la diagnostiquer le plus tôt possible, et ainsi de diminuer la morbidité et la mortalité. Les points communs retrouvés entre les espèces, notamment entre l'homme et le chien font du mélanome oral chez le chien, un bon modèle d'étude pour le mélanome oral humain. Les mélanomes cutanés équin et canin sont des modèles moins pertinents du mélanome cutané de l'homme. Enfin, les mélanomes des extrémités digitées chez l'homme et le chien sont très comparables.

BIBLIOGRAPHIE

- AKBANI et al. (2015), Genomic classification of cutaneous melanoma, *Cell*, 161, pp1681-1696
- American cancer society (2022) URL : <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating.html>
- American society of clinical oncology (2021) URL : <https://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/risk-factors-and-prevention>
- ANDO H. et al (2012), Melanosomes are transferred from melanocytes to keratinocytes through the processes of packaging, release, uptake, and dispersion, *Journal of investigative dermatology*, 132, pp. 1222-1229
- AQUARON R. (2000), L'albinisme humain : aspects cliniques, génétiques, cellulaires, biochimiques et moléculaires, *Médecine tropicale*, 60(4), pp. 331-341
- ARGENZIANO G. et al. (2011), Seven-point checklist of dermoscopy revisited, *British journal of dermatology*, 164, pp785-790
- ATHERTON M., MORRIS J., McDERMOTT M., LICHTY B. (2016), Cancer immunology and canine malignant melanoma : a comparative review, *Veterinary immunology and immunopathology*, 169, pp15-26
- AVRIL MF. et al (2015), Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 142, pp26-36
- BATEMAN K., CATTON P., PENNOCK P., KRUTH S. (1994), Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma, *Journal of veterinary internal medicine*, 8(4), pp267-272
- BEAUDEUX JL., SOLER C., FOGLIETTI MJ. (2002), Physiopathologie de la protéine S-100 β : intérêt de son dosage en biologie clinique, *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 17, pp280-286
- BERGIN I., SMEDLEY R., ESPLIN D., SPANGLER W., KIUPEL M. (2011), Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma, *Veterinary Pathology*, 48(1), pp41-53
- BERTOLOTTO C., BUSCA R., BALLOTTI R., ORTONNE J-P. (2001), L'AMP cyclique est un régulateur de la pigmentation de la peau, *Médecine/sciences*, 17, pp. 177-185
- BLACKWOOD, L. & DOBSON, J. M. (1996). Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209, 98-102
- BONFANTI U. et al (2015), Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats : a prospective study on 114 cases, *The veterinary journal*, 205, pp322-327
- BONNETBLANC JM. (2008), Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : naevus, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 135, pp154-159
- BORIA P. et al (2004), Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs, *Journal of the american veterinary medical association*, 224(3), pp388-394
- BOSTOCK D. (1979), Prognosis after surgical excision of canine melanomas, *Veterinary pathology : SAGE Journals*, 16, pp32-40

- BOSTON S. et al (2014), Efficacy of systemic adjuvant therapies administrated to dogs after excision of oral malignant melanomas : 151 cases (2011-2012), *Journal of the american veterinary medical association*, 245(4), pp401-407
- BRADLEY W., SCHILPP D., KHATIBZADEH S. (2017), Electronic brachytherapy used for the succesful treatment of three different types of equine tumours, *Equine veterinary education*, 29(6), pp293-298
- BROCKLEY L. et al. (2013), Malignant melanoma in 63 dogs (2001-2011) : the effect of carboplatin chemotherapy on survival, *New Zealand veterinary journal*, 61(1), pp25-31
- BROTELLE T., BAY J-O (2016), La voie de signalisation PI3K-AKT-m-TOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie, *Bulletin du cancer*, 103, pp18-29
- CADIEU E. et al (2014), Analyse comparée des mélanomes chez le chien et l'homme, *Bulletin académie vétérinaire France*, 167(3), pp213-220
- CAMPAGNE C. (2010), *Expression de la protéine adaptatrice RACK1 dans les tumeurs mélanocytaires du chien et du cheval*. Thèse de doctorat vétérinaire. Alfort : Faculté de médecine de Créteil, 178p.
- CAMPAGNE C. et al (2012), RACK1, a clue to the diagnosis of cutaneous melanomas in horses, *BMC Veterinary Research*, 95(8), pp1-9
- CAMPAGNE C. et al (2013), Canine melanoma diagnosis : RACK1 as a potential biological marker, *Veterinary pathology*, 50(6), pp1083-1090
- CAMPAGNE C., JULE S., ESTRADA M., BERNEX F., EGIDY G. (2009), Le mélanome cutané : et si Laënnec avait raison ? Recherche d'un marqueur de malignité commun chez les mammifères, *Bulletin académie vétérinaire France*, 163(1), pp55-60
- CAMPAGNE C., JULE S., ESTRADA M., BERNEX F., EGIDY G. (2010), Actualités sur le mélanome cutané : à la recherche d'un marqueur de malignité, *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 45, pp3-7
- CARROLL K., KUNTZ C., HELLER J., PETERS A., ROTNE R., DUNN A. (2020), Tumor size as a predictor of lymphatic invasion in oral melanomas of dogs, *Journal of the american veterinary medical association*, 256(10), pp1123-1128
- CHATELAIN C. (2012), *Morphogenèse du mélanome in situ*, Thèse de doctorat en physique, Paris : Université Pierre et Marie Curie, 169p.
- CICHOREK M. et al (2013), Skin melanocytes : biology and development, *Postepy dermatologii i alergologii*, pp. 30-41
- CLEVY C. (2018), *Dermoscopie digitale et dépistage des cancers cutanés : le point en 2018*, Faculté de médecine de Marseille, 113p.
- COENON L., BATTISTONI A., POUPEE-BEAUGE A., GERMON S., DIMIER-POISSON I. (2021), Micro-organismes anti-cancéreux et armement : le couteau suisse de l'immunothérapie, *médecine/sciences*, 37(1), pp47-52
- COUTTE L. et al. (2012), Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales, *Bulletin du cancer*, 99(2), pp173-180
- D'MELLO S et al. (2016), Signaling Pathways in Melanogenesis, *International Journal of molecular sciences*, 17, pp1-18

- DARMAWAN CC et al. (2022), Diagnosis and treatment of nail melanoma a review of the clinicopathological, dermoscopic, and genetic characteristics, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(5)
- DELEVOYE C., GIORDANO F., VAN NIEL G., RAPOSO G. (2011), La biogenèse des mélanosomes. *Médecine/sciences*, 27(2), pp. 153-162
- DELPRAT C., LANORE D. (2002), Chimiothérapie anticancéreuse, pp15, 72, 83, 97
- DEPIL S., et al. (2018), Nouvelles approches vaccinales en cancérologie, *Bulletin du cancer*, 105, pp113-120
- DESMAS I. (2014), Le mélanome oral chez le chien, *Le point vétérinaire*, 45(342), pp54-58
- DICKLER A. et DOWLATSHAHI K. (2009), Xoft Axxent electronic brachytherapy, *Expert reviews ltd*, pp27-31
- DING L. et al. (2021), Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma, *Photodermatology, Photoimmunology and photomedicine*, pp1-17
- DOMINGUES M., LARUE L., BONAVENTURE J. (2013), Migration des cellules du lignage mélanocytaire. *Médecine/sciences*, 29(3), pp. 287-291
- DRENO B., KHAMMARI A., KNOL A-C., LABARRIERE N. (2014), Mélanome-Thérapeutique immunitaire : l'immunothérapie cellulaire et vaccinale, *Bulletin académique national de médecine*, 198(2), pp309-319
- DUBAND J-L. (2000), La longue marche des crêtes neurales. *Médecine/sciences*, 16(6-7), pp. 776-782.
- DUFF D., LONG A. (2017), Roles for RACK1 in cancer migration and invasion, *Cellular signalling*, 35, pp250-255
- DUMAZ N., MOURAH S. (2011), Les voies de signalisation activées dans le mélanome et les principes actuels du génotypage, *La lettre du cancérologue*, 10(9), pp536-542
- EILERS S. et al (2013), Accuracy of self-report in assessing Fitzpatrick skin phototypes I through VI, *JAMA Dermatology*, 149(11), pp.1289-1294
- FAVRE G. (2014), Le devenir des thérapeutiques ciblant la voie RAS/RAF/MEK/ERK en cancérologie : l'exemple des mélanomes, *Bulletin de l'académie nationale de médecine*, 198(2), pp321-338
- FLAGOTHIER C., PIERARD-FRANCHIMONT C., PIERARD G.E. (2005), La peau et ses nuances ethniques, *Revue médicale de Liège*, 60(1), pp.53-56
- FLEURY C., BERARD F., LEBLOND A., FAURE C., GANEM N., THOMAS F. (2000), The study of cutaneous melanomas in camargue-type gray-skinned horses : epidemiological survey, *Pigment cell research*, 13, pp47-51
- GARGETT T. et al (2018), Phase I trial of Lipovaxin-MM, a novel dendritic cell-targeted liposomal vaccine for malignant melanoma, *Cancer immunology, immunotherapy*, pp1-11
- GELINEAU M.C. et al. (2002), Suivi biologique du mélanome humain par deux marqueurs sériques : MIA et PS100 β , *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 17, pp153-159
- GESBERT F., LARUE L. (2018), Le mélanome cutané : des modèles rationalisés aux soins des patients, *médecine/science*, 34, pp.407-416
- GHIRINGHELLI F., ZITVOGEL L. (2006), Stratégies vaccinales contre le mélanome, *médecine/sciences*, 22, pp183-187

GOLDSTEIN A. et al. (1995), Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16^{INK4} mutations, *The new England journal of medicine*, 333(15), pp970-974

GOUGIS P., TEIXEIRA L. (2016), Les virus oncolytiques, première validation pour une classe thérapeutique pas si nouvelle, *Oncologie*, 18, pp517-522

GOURHANT J.Y. (2018), Mélanome de Dubreuilh in situ, *Images en dermatologie*, 11(1), pp19-21

GRANGE F. (2005), Epidémiologie du mélanome cutané : données descriptives en France et en Europe, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 132, pp975-982

GRASSINGER J. et al (2021), Digital lesions in dogs : a statistical breed analysis of 2912 cases, *Veterinary sciences*, 8(136), pp1-15

GUILLOT B. et al. (2016), Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 143, pp629-652

HAMEL C. (2020), *Les affections tumorales des équidés*. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul-Sabatier de Toulouse, 82p.

Haute autorité de santé, Institut national du cancer (2012), Mélanome cutané – Guide affection de longue durée, 44p

HEINZERLING L. et al (2001), Tumor regression induced by intratumoral injection of DNA coding for human interleukin 12 into melanoma metastases in gray horses, *Journal of molecular medicine*, 78, pp692-702

HENDRICKS W., ZIMANN V. et al (2018), Somatic inactivating PTPRJ mutations and dysregulated pathways identified in canine malignant melanoma by integrated comparative genomic analysis, *PLOS genetics*, pp1-30

HENNEQUIN C. et al (2016), Radiothérapie des cancers cutanés, *Cancer/Radiothérapie*, 20S, pp249-255

HEUX, P. (2017). *Différenciation des cellules de la crête neurale lors de l'activation constitutive des protéines NRAS ou BRAF*. Thèse de doctorat des sciences de la vie et de la santé. Université d'Aix-Marseille, 252 p.

HEWES C., SULLINS K. (2006), Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae : 59 cases (2000-2004), *Journal of the american veterinary medical association*, 10(229), pp1617-1622

HOOPE S. (2015), Evaluation of Oncept Melanoma vaccine in Dutch dogs with malignant melanoma : 45 cases (2011-2015), Utrecht University, 14p

JENSEN M. (2007), *Les lésions pigmentées de la muqueuse buccale*, Ecole doctorale de chirurgie dentaire : Université de Nantes, 154p.

JOHNSON P. (1998), Dermatologic tumors (excluding sarcoids), *Veterinary clinics of north america : equine practice*, 14(3), pp625-650

KNOTTENBEL D. et CROFT J. (2018), The equine melanoma, *equine health*, pp23-26

KNOTTENBELT D. (2016), Integumentary disorders including cutaneous neoplasia in older horses, *Veterinary clinical equine*, pp1-19

KNOTTENBELT D., PATTERSON-KANE J., SNALUNE K. (2015), Clinical equine oncology, pp237-245 et 568-575

LABONNE C. (2002), Vertebrate Development: Wnt signals at the crest, *Current Biology*, 12, pp. 743-744

- LAFORREST M. (2013), Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique, *Pharmactuel*, 46(2), pp87-99
- LAVIER T. et al. (2018), Post-surgical outcome and prognostic factors in canine malignant melanomas of the haired skin : 87 cases (2003-2015), *The canadian veterinary journal*, 59, pp981-987
- LE SACHE DE PEUFEILHOUX L. et al (2012), Caractéristiques du naevus de Spitz chez l'enfant : étude rétrospective de 196 cas, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 139, pp444-451
- LEE R. et al. (2017), Circulating tumor DNA predicts survival in patients with resected high risk stage II/III melanoma, *Annals of oncology*, pp1-24
- LEMBCKEL. Et al (2012), Development of immunologic assays to measure response in horses vaccinated with xenogeneic plasmid DNA encoding human tyrosinase, *Journal of equine veterinary science*, 32, pp607-615
- LEVY A. et al. (2006), Hypersensibilité à la dacarbazine chez les malades traités pour mélanome métastatique, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 133, pp157-160
- LEVY C., KHALED M., FISHER D. (2006), MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene, *TRENDS in Molecular Medicine*, 12(9), pp. 406-414
- LIEVRE A., LAURENT-PUIG P. (2010), La voie de signalisation RAS/MAPK, *Cancéro dig.*, 2(1), pp38-42
- LONGVERT C., SAIAG P. (2019), Actualités dans le mélanome cutané, *La revue de médecine interne*, 40, pp178-183
- LUDWIG S. et al. (2017) site du swiss medical forum, URL : <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2017.03026>
- MACHIRAJU D. et al (2021), Potential Reasons for Unresponsiveness to Anti-PD1 Immunotherapy in Young Patients with Advanced Melanoma, *Life*, 11 (1318)
- MACKAY R. (2019), Treatment options for melanoma of gray horses, *Veterinary clinical equine*, 35, pp311-325
- MAGNOL J-P, MARCHAL T. et al (2001), Cancérologie clinique du chien, pp101
- MAGREMANNE M., VERVAET C. (2008), Mélanome de la muqueuse buccale, *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*, 109, pp175-177
- MARIAUD V. (2020), *Le mélanome buccal du chien : étude rétrospective sur 34 cas d'un traitement multimodal par chirurgie, radiothérapie et immunothérapie*. Thèse de doctorat vétérinaire. Alfort : Faculté de médecine de Créteil, 141p.
- MARTINEZ DE MERLO E. (2019), *Atlas de diagnostic cytologique chez les animaux de compagnie*, 181p.
- McLEAN J., LOBETTI R. (2015), Use of melanoma vaccin in 38 dogs : The South African experience, *Journal of the South African Veterinary Association*, 86(1), pp1-4
- MENZIES A., LONG G., MURALI R. (2012), Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma, *Drug Design, Development and Therapy*, 6, pp391-405
- MEUNIER L. (2011), Naevus : quand s'inquiéter ?, *La revue du praticien Médecine générale*, 25(855), pp103-104
- MONZON J., DANCEY J. (2012), Targeted agents for the treatment of metastatic melanoma, *OncoTargets and Therapy*, 5, pp31-46

- MOORE A. (2002), Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals, *The veterinary journal*, 164, pp176-187
- MOSSERI S. et al. (2014), Traitement de 53 mélanomes cutanés chez le cheval (2003-2012), *Pratique vétérinaire équine*, 46(184), pp46-51
- MOURAH S., LEBBE C. (2014), Altérations moléculaires dans les mélanomes et thérapies ciblées, *Bulletin du cancer*, 101(2), pp5-11
- MOURIAUX F., SAULE S., DESJARDINS L., MASCARELLI F. (2005), Les mélanocytes choroïdiens normaux et malins : de la cellule à la clinique, *Journal français d'ophtalmologie*, 28(7), pp. 781-793
- MULLER J. et al (2011), Double-blind placebo-controlled study with interleukin-18 and interleukin-12 encoding plasmid DNA shows antitumor effect in metastatic melanoma in gray horses, *Journal of immunotherapy*, 34, pp58-64
- NAKAJIMA T. et al (1982), Immunohistochemical demonstration of S100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus, and its diagnostic application, *American cancer society*, 5, pp912-918
- NASTI T., TIMARES L. (2015), MC1R, eumelanin and pheomelanin : their role in determining the susceptibility to skin cancer, *Photochemistry and photobiology*, 91, pp. 188-200
- NEGRIER S. et al. (2005), Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 132, pp79-85
- NISHIYA A. et al. (2016), Comparative aspects of canine melanoma, *Veterinary sciences*, 3(7), pp1-22
- ORTONNE J-P., BENEDETTO J-P. (1981), Mélanocytes épidermiques et mélanocytes folliculaires, *Ann. Génét. Sél. Anim*, 13(1), pp. 17-26
- OSIO A., BATTISTELLA M. (2012), Le naevus bleu et ses variantes, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 139, pp677-680
- OWENS J. et al (2003), The rôle of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region, *Archives of otolaryngology head and neck surgery*, 129, pp864-868
- PASSERON T., BALLOTTI R., ORTONNE J-P. (2005), Mélanogénèse, *EMC-Dermatologie Cosmétologie*, pp. 204-216
- PHAN A. (2011), *Le mélanome acro-lentigineux : étude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique, et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome*, Ecole doctorale interdisciplinaire sciences santé : Université Claude Bernard Lyon 1, 138p.
- PHILIPPS J., LEMBCKE L. (2013), Equine melanocytic tumors, *Veterinary clinical equine*, pp1-15
- PIANE L., TRUMEI C. (2014), Cytologie des tumeurs du système mélanogène et à cellules rondes, *Le point vétérinaire*, 45(350), pp18-19
- PIERARD G.E et al. (2011), Le mélanome du sujet âgé, *Revue de médecine de Liège*, 66(1), pp34-40
- PIERARD G.E et al. (2012), Le mélanome cutané : une seule maladie ?, *Revue de médecine de Liège*, 67(9), pp458-460

- PIERARD G.E et al. (2013), La cascade des MAP kinases : traitements ciblés en cancérologie cutanée, *Revue de médecine de Liège*, 68(12), pp650-654
- PLONKA P. et al (2009), What are melanocytes really doing all day long... ? *Experimental Dermatology*, 18, pp. 799-819
- PORTIER K., LAUNOIS T., DESBROSSE F. (2003), Syndrome queue-de-cheval résultant d'un mélanome en région lombosacrée, *Pratique vétérinaire équine*, 35(137), pp1-10
- PROULX D.R., RUSLANDER D.M., DODGE R.K., et al. (2003) A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation, *Vet Radiol Ultrasound*, 44(3), 352-359
- PROUST A. Cours de BCPST sur l'embryogenèse
- PROUTEAU A. (2020), *Les mélanomes muqueux canins comme modèle génétique et thérapeutique des mélanomes muqueux humains*. Thèse de doctorat. Université de Rennes, 220p.
- PROUTEAU A., ANDRE C. (2019), Canine melanomas as model for human melanomas : clinical, histological and genetic comparison, *Genes*, 501(10), pp1-20
- RAMERY E. (2017), Mélanome : diagnostic et pronostic en fonction de la localisation, *L'Essentiel*, 445, pp34-36
- RAMOS J-A et al (2000), Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic and immunohistochemical review of 129 cases, *Veterinary Pathology*, 37, pp597-608
- RANDRIAMANANTENA T., et al. (2018), Difficultés de la prise en charge du mélanome muqueux : cas clinique, *Revue d'odontostomatologie malgache*, 14, pp10-15
- REINHOLD U., VERECKEN P., FINK W. (2013), Un nouvel outil pour augmenter les performances de dépistage du mélanome : le MelaFind, *Skin*, 16(6), pp16-19
- ROBERT C. (2011), Prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique : nouveaux traitements et perspectives, *Thérapeutiques en dermato-vénéréologie*, 210, pp1-3
- ROBERT C. (2018), Quoi de neuf en oncodermatologie ?, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 145, pp40-46
- ROBERT C. (2019), Les bénéfices d'une thérapie ciblée confirmés à cinq ans, Session orale Gustave Roussy à l'ASCO 2019
- ROBERT C. et al. (2011), Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma, *The new England journal of medicine*, 364(26), pp2517-2526
- ROBERT C., MATEUS C. (2011), Anticorps anti CTLA-4 : une avancée thérapeutique majeure dans le traitement du mélanome métastatique, *médecine/science*, 27, pp850-858
- ROBERT C., MATEUS C. (2012), Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF, *Correspondances en onco-théranostic*, 1(1), pp24-28
- ROELS S TK, VAN DAELE A, VAN MARCK E, et al. (2000), Proliferation, DNA ploidy, p53 overexpression and nuclear DNA fragmentation in six equine melanocytic tumours, *Journal of veterinary medicine A Physiology Pathology Clinical Medicine*, 47, pp439-448.
- ROUTIER E., ROBERT C., MATEUS C. (2014), L'immunothérapie dans le mélanome, *Bulletin du cancer*, 101(2), pp13-24
- SACHDEVA S. (2009), Fitzpatrick skin typing : applications in dermatology, *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 75(1), pp. 93-96

SAIAG P., GROB J-J., GROSSHANS E. (2002), Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 129, pp143-148

SAUKA-SPENGLER T., BRONNER-FRASER M. (2008), Evolution of the neural crest viewed from a gene regulatory perspective, pp. 673-980

SCACCO L. et al (2012), Adjuvant electrochemotherapy increases local control in a recurring equine anal melanoma, *Journal of equine veterinary science*, pp1-3

SCHIFFMAN J., BREEN M. (2015), Comparative oncology : what dogs and other species can teach us about humans with cancer, *Philosophical transactions of the royal society B*, 370, pp1-13

SCHULTHEISS P. (2006), Histologic features and clinical outcomes of melanomas of lip, haired skin and nail bed locations of dogs, *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 48, pp422-425

SERRES F. (2012), Le mélanome : comparaison entre les formes humaines et canines, *Le point vétérinaire*, 43(331), pp48-49

SHEFFIELD M. et al (2002), Comparison of five antibodies as markers in the diagnosis of melanoma in cytologic preparations, *American society for clinical pathology*, 118, pp930-936

SHEN C., HUA H., GU L., CAO S., YAO X., CHEN X. (2020), Overexpression of RACK1 predicts poor prognosis in melanoma, *Journal of cancer*, 11, pp795-803

SIMON B., USLU U. (2018), CAR-T cell therapy in melanoma : a future success story ?, *Experimental dermatology*, 27, pp1315-1321

SMALBERGER, SIEGEL, KHACHEMOUNE (2008), Lentigo maligna, *Dermatologic therapy*, 21, pp439-446

SMEDLEY R. et al (2011), Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms : a comparative review of the literature and goals for future investigation, *Veterinary Pathology*, 48(1), pp54-72

SMITH S., GOLDSCHMIDT M., McMANUS P. (2002), A comparative review of melanocytic neoplasms, *Veterinary Pathology*, 39, pp651-678

SOLASSOL J., GUILLOT B., MAUDELONDE T. (2016), Les marqueurs pronostiques circulants du mélanome : profils protéomiques et étude clinique, *Annales de biologie clinique*, 69(2), pp151-157

SOUFIR N. (2011), Facteurs génétiques impliqués dans la prédisposition et la progression du mélanome, *La lettre du cancérologue*, 10(9), pp544-549

SOYER C., DOLIGER S. (2011), Vade mecum de cancérologie vétérinaire, pp217-220

SPANGLER W., KASS P. (2006), The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia, *Veterinary Pathology*, 43, pp136-149

SPUGNINI E. et al (2011), Electrochemotherapy for the treatment of multiple melanomas in a horse, *Journal of equine veterinary science*, 31, pp430-433

STEVENS A., LOWE J. (1992), *Histologie*, 378p.

STIFF K. et al. (2021), Artificial intelligence and melanoma : a comprehensive review of clinical, dermoscopic, and histologic applications, *Pigment cell and melanoma research*, 35, pp203-211

Syndicat National des dermatologues vénérologues, URL : <https://dermatos.fr/le-dermatosoin/melanome-ssm/>

- TEIXEIRA R. et al (2013), Coat color genotypes and risk and severity of melanoma in gray quarter horses, *Journal of veterinary internal medicine*, 27, pp1201-1208
- THEON A. (1998), Radiation therapy in the horse, *Veterinary clinics of north america : equine practice*, 14(3), pp673-688
- THOMAS L. et al (2011), Le diagnostic précoce du mélanome cutané, *La lettre du cancérologue*, 10(9), pp552-559
- THOMAS L., PUIG S. (2017), Dermoscopy, digital dermoscopy and other diagnostic tools in the early detection of melanoma and follow-up of high-risk skin cancer patients, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 218, pp14-21
- TOUNGOUZ M. et al. (2001), L'immunothérapie anti-tumorale à base de cellules dendritiques, *Journal de la société de biologie*, 195(1), pp19-23
- TROUSSIER I. et al (2015), Mélanomes muqueux de la tête et du cou : état actuel des pratiques et controverses, *Bulletin du cancer*, 102, pp559-567
- VAIL D., THAMM D., LIPTAK J. (2020), Small animal clinical oncology-6^e edition, pp367-376
- VAN DER WEYDEN L. et al (2016), Cross-species models oh human melanoma, *Journal of pathology*, 238, pp152-165
- VERECKEN P. (2013), Présentation et implications cliniques des marqueurs sériques dans le mélanome cutané, (15), pp83-90
- VILLANI A-P., THOMAS L., DALLE S. (2012), Nodule pectoral : mélanome nodulaire, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 139, pp415-416
- WITHROW S., MACEWEN E. (2013) Small Animal Clinical Oncology, 5e ed. St. Louis (Mi), Elsevier, pp198-214
- WOLCHOK J. et al. (2013), Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma, *The new England journal of medicine*, 369(2), pp122-133
- WOLF HORRELL E., BOULANGER M., D'ORAZIO J. (2016), Melanocortin 1 receptor : structure, function and regulation, *Frontiers in Genetics*, 7(95), pp. 1-16
- WONG K., et al (2019), Cross-species genomic landscape comparison of human mucosal melanoma with canine oral and equine melanoma, *Nature communications*, 10(353), pp1-14
- WU X., HAMMER J. (2014), Melanosome transfer : it is best to give and receive, *Curr Opin Cell Biol*, pp. 1-13
- ZENG H., LI J., HOU K. et al. (2022), Melanoma and nanotechnology-base treatment, *Frontiers in Oncology*, 12, pp1-6

ANNEXE

	HOMME	CHIEN	CHEVAL
Epidémiologie	<p>11^e cancer le plus fréquent</p> <p>MC : 88-96% des mélanomes MM : 2% des mélanomes MED : 2-10% des mélanomes</p>	<p>2^e cancer le plus fréquent</p> <p>MC : 0.8-2% MM : 14.4-45.5% des tumeurs orales MED : 2^e cancer des extrémités digitées le plus fréquent</p>	<p>5^e cancer le plus fréquent</p> <p>MC : 41% MM : 14% cavité orale, 21% tissus mous</p>
Facteurs favorisants	UV principalement	Génétique	Génétique
Classification	<p>Classification TNM</p> <p>Trois grandes classes cliniques : mélanomes cutané (<i>Mélanome à extension superficielle, mélanome nodulaire, mélanome de Dubreuilh</i>), muqueux et des extrémités digitées (<i>mélanome acrolentigineux</i>)</p>	<p>Classification TNM</p> <p>Trois grandes classes cliniques : mélanomes cutané, muqueux (<i>mélanome oral</i>) et des extrémités digitées (<i>mélanome unguéal</i>)</p>	<p>Classification TNM</p> <p>Deux grandes classes cliniques : mélanomes cutané (<i>naevus mélanocytaire, mélanome cutané, mélanomatose cutanée, mélanome anaplasique malin</i>) et muqueux</p>
Clinique	<p>Masse unique ou multiple, de couleur noirâtre, de taille variable et de croissance assez rapide</p> <p>Métastases dans les stades III et IV au nœud lymphatique de drainage et aux poumons</p> <p>Signes cliniques : peu présents</p>	<p>Masse unique ou multiple, de couleur noirâtre, de taille variable et de croissance assez rapide</p> <p>Métastases précoces envahissant préférentiellement les poumons</p> <p>Signes cliniques : halitose, dysphagie, ptyalisme, fracture de l'os mandibulaire</p>	<p>Masse unique ou multiple, de couleur noirâtre, de taille variable et de croissance assez rapide</p> <p>Métastases tardives envahissant surtout la rate, le foie et les poumons</p> <p>Signes cliniques : perte de poids, constipation, coliques, signes neurologiques</p>
Dépistage	<p>Précoce</p> <p>Dermoscopie digitale, MelaFind</p>	<p>Rare</p>	<p>Rare</p>

Diagnostic	Examen clinique et analyse de lésion (critères ABCDE, méthode de la liste en 7 points, dermoscopie), palpation des aires ganglionnaires, cytoponction, analyse histologique Examens d'imagerie pour bilan d'extension	Examen clinique complet Cytoponction, analyse histologique Examens d'imagerie pour bilan d'extension	Examen clinique complet Cytoponction, analyse histologique Examens d'imagerie pour bilan d'extension (très rare)
Pathogénie et physiopathologie	Mutation BRAF V600E dans 50% des MC, dans 15% des MED Mutation NRAS dans 20% des cas	Mutation BRAF V600E dans 6% des MM, non muté pour MC Mutation NRAS pour MM	Changements au niveau des gènes du pelage (STX17, ASIP, MC1R, NR4A3) Mutation NRAS
Pronostic	Sombre	MC : souvent bénin MM : sombre	Souvent bénin
Traitement	Chirurgie (technique de choix) Chimiothérapie, Radiothérapie, Immunothérapie (<i>inhibiteur du CTLA4, inhibiteurs de PD-1/PD-L1, virus oncolytique</i>), thérapie ciblée (<i>inhibiteur de BRAF, inhibiteur de MEK, inhibiteur de c-KIT</i>), thérapie vaccinale, thérapie d'avenir (<i>CAR-T, nanotechnologies</i>)	Chirurgie (technique de choix) Chimiothérapie, Radiothérapie, Utilisation de microorganismes, Vaccin (<i>Oncept Canine Melanoma Vaccine DNA</i>)	Chirurgie (technique de choix) Chimiothérapie, Radiothérapie, Hyperthermie, Electrochimiothérapie, Utilisation de microorganismes, Immunothérapie (<i>IL12-18, cimétidine</i>), Vaccin (<i>Oncept Canine Melanoma Vaccine DNA</i>)

ETUDE COMPAREE DES TUMEURS MELANOCYTAIRES CUTANEO-MUQUEUSES CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE CHEVAL

Auteur

LEGRAND Alizée

Résumé

Les tumeurs mélanocytaires cutané-muqueuses sont fréquemment rencontrées chez l'homme, le chien et le cheval. L'objectif de ce manuscrit est de comparer ces tumeurs en étudiant tout d'abord les particularités de la cellule mélanocytaire, puis en comparant leur épidémiologie, leurs caractéristiques cliniques, physiopathologiques et pronostiques, et les différents traitements utilisés.

Ce travail a mis en évidence de nombreuses similitudes entre les espèces : classification clinique, mécanismes cellulaires et moléculaires, traitements ; mais aussi des différences notables : âge d'apparition, facteurs favorisants, mécanismes génomiques. Les similitudes retrouvées font du mélanome oral du chien, un bon modèle d'étude pour le mélanome oral humain. Il en est de même pour les mélanomes des extrémités digitées humain et canin. Cependant, les mélanomes cutanés équin et canin sont des modèles moins pertinents pour le mélanome cutané humain.

Mots-clés

Mélanome, Peau, Homme, Chien, Cheval

Jury

Président du jury : **Professeur NICOLAS Jean-François**

Directeur de thèse : **Docteur MOSCA Marion**

1er assesseur : **Docteur MOSCA Marion**

2ème assesseur : **Professeur PIN Didier**