

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : PEDIATRIE

Par

Marie FLAMAND-VITTAZ

Née le 20 Mai 1987 à Guelph-Ontario-CANADA

Présentée et soutenue publiquement le : 17 novembre 2014

MELANOME DE L'ENFANT: UNE SERIE DE 52 CAS FRANÇAIS

Président : Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic

Directeur : Monsieur le Docteur REGUERRE Yves

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : PEDIATRIE

Par

Marie FLAMAND-VITTAZ

Née le 20 Mai 1987 à Guelph-Ontario-CANADA

Présentée et soutenue publiquement le : 17 novembre 2014

MELANOME DE L'ENFANT : UNE SERIE DE 52 CAS FRANÇAIS

Président : Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic

Directeur : Monsieur le Docteur REGUERRE Yves

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen	Pr. RICHARD
Vice doyen recherche	Pr. PROCACCIO
Vice doyen pédagogie	Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation médicale
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie

CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
HAMY Antoine	Chirurgie générale
HUEZ Jean-François	Médecine générale
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation médicale
MERCIER Philippe	Anatomie
NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
SUBRA Jean-François	Néphrologie
URBAN Thierry	Pneumologie
VERNY Christophe	Neurologie
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude	Biophysique et médecine nucléaire
ANNWEILER Cédric	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BOUTON Céline	Médecine générale
CAILLIEZ Éric	Médecine générale
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
CASSEREAU Julien	Neurologie
CHEVAILLER Alain	Immunologie
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
CONNAN Laurent	Médecine générale
CRONIER Patrick	Anatomie
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
de CASABIANCA Catherine	Médecine générale
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie

GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; Transfusion
HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire
LERMITTE Emilie	Chirurgie Générale
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
LOISEAU-MAINGOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
MARCHAND-LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MESLIER Nicole	Physiologie
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie
PAPON Xavier	Anatomie
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
PUISSANT Hugues	Génétique
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion
TURCANT Alain	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur REGUERRE Yves

Membres du jury :

Madame le Professeur PELLIER Isabelle

Madame le Docteur CROUE Anne

Monsieur le Docteur GUARDIOLA Philippe

Monsieur le Docteur REGUERRE Yves

REMERCIEMENTS

Au Professeur Martin

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de présider ce jury. Merci pour votre bienveillance. Veuillez recevoir l'expression de tout mon respect.

Au Docteur Yves Reguerre

Un immense merci pour m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail. Ta réactivité, ton dynamisme et ta bonne humeur ont rendu cette collaboration très agréable. Merci aussi pour ton encadrement et ton humanité au cours de mon stage en oncologie pédiatrique. J'en garde un excellent souvenir.

Au Professeur Pellier

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci aussi pour ta convivialité et ton sourire. Tu restes pour moi un exemple de pratique médicale. Ta relation auprès de nos petits patients soignés dans ton service d'oncologie pédiatrique me semble irréprochable.

Au Docteur Croué

Je vous remercie d'avoir jugé mon travail. Merci pour votre collaboration dans l'étude qui suivra ce travail sur la génomique des mélanomes.

Au Docteur Guardiola

Merci d'avoir jugé mon travail. Merci pour votre implication dans la recherche moléculaire sur la génomique des mélanomes.

A Josué Rakotonjanahary

Merci pour votre aide dans l'élaboration des statistiques de cette étude.

A Damien

Merci à toi mon Amour pour ton soutien quotidien pendant ces études de médecine longues et contraignantes. Merci mille fois pour ton encouragement et ta présence lors des épreuves universitaires et humaines que ces études m'ont fait traverser. Aujourd'hui est un grand jour pour moi, la fin d'un long parcours. Demain sera pour nous l'accomplissement d'un autre rêve, celui d'être parents. Merci !

A mes parents

Merci Papa et Maman pour vos sourires, vos remarques et votre soutien quotidien pendant mes études de médecine. Merci pour votre confiance. J'espère aujourd'hui être à la hauteur de vos espérances.

A mes sœurs

Merci Chloé et Valentine pour votre implication dans ces études de médecine qui marquent toute une famille (surtout en P1!). Je me souviendrai toujours des innombrables post-it qui jonchaient le sol, de ma chambre à la cuisine, le jour du concours de P1. Merci aussi d'avoir pu vous libérer en ce lundi 17 novembre pour me soutenir dans ce dernier effort !

Merci David pour ta présence et ton sens de l'humour !

A Pauline

Merci ma Popo pour ton soutien. Merci aussi pour cette formidable amitié qui nous a liées dès la première année de médecine. Merci aussi d'avoir pu te libérer pour être à mes côtés aujourd'hui !

A mes grands-parents

Merci à vous d'avoir toujours cru en moi et d'être présents aujourd'hui.

Je pense à toi ma Grand-Mère qui aurait adoré être présente parmi nous aujourd'hui. Toutes mes pensées vont vers toi. Je me souviens de tes larmes de joie le jour où j'ai réussi le concours de médecine.

A tous mes amis médecins

Merci à tous mes co-internes et co-externes avec qui nous avons partagé des très bons moments : Carole, Ombeline, Mathieu, Gauthier, Maxime, Hélène D, Emeline, Solenn, Anne-Sophie, Clément, Solène...

Merci aux médecins que j'ai rencontrés pendant mes semestres et qui ont renforcé ma vocation pour ce métier de pédiatre : Professeur Jean-Louis Giniès, Françoise Troussier, Frédérique Gatelais, Magalie Barth, Véronique Gournay, Magalie Leblanc, Emilie De Carli, Stéphanie Proust, Cécile Pelatan, Vannina Giacobbi-Milet, Emilie Laurendeau, Aude Forgeron, Gaëlle Le Manac'h, Audrey Robine, Yannis Montcho, Hélène Basset, ...

Merci à toi Emilie pour ta passion contagieuse de la gastro-entérologie pédiatrique ! J'aime beaucoup travailler avec toi grâce à ton dynamisme, ton professionnalisme et ton humour !!

A ma belle-famille

Merci à vous deux Didier et Marie-Annick de m'avoir soutenue depuis toutes ces années de médecine. Un domaine assez obscur auquel vous vous êtes parfaitement adaptés !

Merci à Anaëlle et Ronan, ma BSP et mon beau-frère chéri pour leur implication dans ces études. Un petit texto ou un appel avant/après les examens me fait toujours très plaisir.

Merci à Mimi et Sissi d'avoir été présentes pendant ces années de dur labeur et d'être présentes aujourd'hui.

Au Docteur Maisonneuve

Merci à toi, mon pédiatre sans qui jamais je n'aurais franchi les portes de la faculté de médecine dans l'unique but de faire de la pédiatrie.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AJCC : American Joint Committee of Cancer
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- EFS : Event Free Survival (Survie avec Evènement)
- HR : Hazard Ratio (risque relatif)
- LDH : Lactate DésHydrogénase
- MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
- MELTUMP : Melanocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential
- OS : Overall Survival (Survie sans Evènement)
- PD1: Programmed Cell Death 1
- SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
- SSM : Superficial Spreading Melanoma (Mélanome à extension superficielle)

PLAN

REMERCIEMENTS.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	13
I. INTRODUCTION.....	15
II. MATERIEL ET METHODES	16
III. RESULTATS.....	18
IV. DISCUSSION.....	28
V. CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE	36
LISTE DES FIGURES.....	39
LISTE DES TABLEAUX	40
TABLE DES MATIERES	41
ANNEXES.....	42
RESUME.....	50

I. INTRODUCTION

Le mélanome chez l'adulte correspond à la 9^{ème} cause de cancer et à 3% des diagnostics de cancers en 2012 selon un rapport de l'institut national du Cancer (1). En revanche, le mélanome en pédiatrie représente moins de 1% des cancers (2–4). Il s'agit donc d'une tumeur extrêmement rare en pédiatrie. Toutefois, sa fréquence augmente avec l'âge. Le mélanome de l'adulte a l'aspect d'une tumeur cutanée évolutive, asymétrique, à bords irréguliers, de couleur brune avec un diamètre généralement supérieur à 5 mm. En pédiatrie, les mélanomes ont souvent un aspect inhabituel. Il s'agit plus souvent de lésions achromiques, nodulaires, qui ressemblent à un granulome pyogénique. Certaines formes surviennent sur un terrain particulier (naevus congénital géant, xeroderma pigmentosum). Certaines lésions pigmentées cutanées sont source de difficultés diagnostiques majeures (nodule de Spitz) et la distinction entre lésions bénignes ou malignes est parfois très complexe conduisant au diagnostic de tumeur mélanique de potentiel malin incertain (melanocytic tumor of uncertain malignant potential (MELTUMP)). Ces difficultés diagnostiques sont responsables de fréquentes errances diagnostiques et de retards de prise en charge. Le pronostic des formes métastatiques reste préoccupant malgré l'apparition de nouveaux traitements. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique rigoureuse et précoce paraît donc fondamentale.

L'objectif de notre étude est d'analyser les caractéristiques cliniques et évolutives d'une cohorte de patients présentant un mélanome à l'âge pédiatrique. Afin de constituer cette cohorte, nous avons contacté tous les centres de cancérologie pédiatrique de la Société Française de lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et recensé les patients, âgés de moins de 18 ans, atteints d'un mélanome cutané prouvé histologiquement et traités en France entre 2000 et 2011.

II. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, descriptive, concernant des patients présentant un mélanome malin et pris en charge dans un centre de cancérologie pédiatrique français.

L'ensemble des 32 centres de la SFCE ont été contactés par questionnaire pour participer à l'étude.

Pour être inclus dans l'étude, les patients présentant un mélanome malin, devaient être âgés de 0 à 18 ans au diagnostic, celui-ci étant réalisé entre 2000 et 2011.

Les données ont été recueillies par un médecin du centre participant. Il devait remplir un questionnaire de 27 items pour chaque patient (Cf. Annexe n°1). Ce questionnaire interrogeait les données démographiques du patient (mois et année de naissance, sexe, date du diagnostic, caractère congénital de la lésion, existence d'une pathologie sous-jacente); les caractéristiques cliniques de la lésion (critères ABCD du mélanome: Asymétrie, Bordures, Couleur, Diamètre ; aspect plat ou surélevé ; existence ou non d'une ulcération); envahissement ganglionnaire (clinique et histologique) et/ou caractère métastatique à distance au diagnostic. Les données anatomopathologiques étaient renseignées avec l'histotype précis, le niveau de Clark, l'indice de Breslow, le stade TNM et la classification AJCC. La prise en charge thérapeutique était détaillée : exérèse de la lésion primitive, curage ganglionnaire, chimiothérapie ainsi que l'évolution (mise en rémission, rechute, traitement de la rechute). La date des dernières nouvelles du patient était mentionnée ainsi que le statut du patient (vivant, en rechute ou décédé).

Le design de l'étude a été préalablement accepté par le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (Cf. Annexe 2).

Les comptes-rendus histologiques de la tumeur ont été communiqués et relus par un dermatologue expert. Il n'a pas été réalisé de relecture histologique systématique.

Quatre classes anatomopathologiques ont été retenues : mélanome à extension superficielle (SSM), mélanome nodulaire, mélanome acro-lentigineux et mélanome spitzoïde.

Pour chaque tumeur, l'indice de Breslow, l'indice de Clark, la classification TNM et le score AJCC étaient notifiés. L'indice de Breslow étudie l'envahissement en profondeur du tissu cutané mesuré en millimètres tandis que l'indice de Clark atteste du niveau d'envahissement à travers les différentes couches du tissu cutané et sous-cutané. La classification TNM évalue

l'envahissement en profondeur de la lésion initiale, exprimée en millimètres, la notion d'ulcération de la lésion (T), l'envahissement lymphatique par le nombre de ganglions envahis (N) et l'existence de métastase(s) (M). Le score AJCC (American Joint Committee on Cancer) intègre la classification TNM, la présence d'une ulcération et le taux de LDH. Les stades 0 et I correspondent à une maladie in situ, le stade II correspond à une maladie localisée, le stade III traduit un envahissement lymphatique et le stade IV l'existence de métastase(s) (5).

Analyse statistique

La survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) ont été estimées selon la méthode de Kaplan Meier. L'événement étudié était la rechute et le décès pour l'EFS et le décès pour l'OS. Les patients ont été suivis de la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles. Les patients ne présentant pas l'événement ont été censurés à la date de la dernière nouvelle.

Une étude des facteurs de risque associés à l'OS et l'EFS a été réalisée à l'aide d'une analyse univariée suivant le modèle de Cox. Pour chaque facteur étudié, un Hazard Ratio (HR) a été calculé avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les facteurs étudiés sont les suivants : l'âge qui a été analysé comme une variable continue, la localisation tumorale (membres versus autres localisations), l'histologie (SSM, spitzoïde ou nodulaire), l'indice de Clark (IV-V versus III-II-I), l'épaisseur selon Breslow, et le stade AJCC codé de 0 à 4 (stade 0=0 ; stades IA et IB = 1, stades IIA et IIB = 2, stades IIIA et IIIB = 3 ; stade IV = 4).

L'analyse statistique a été effectuée à titre exploratoire. Vu le nombre de variables candidates en tant que facteur de risque, il n'a pas été possible de réaliser d'étude multivariée selon le modèle de Cox en raison du petit nombre de patients et d'événements d'intérêts constatés au niveau de cette cohorte. Un $p \leq 0.05$ a été considéré comme significatif. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 12.1 (Stat Corp, Texas).

III. RESULTATS

Cinquante-deux patients recrutés au sein de 7 centres de la Société Française de Cancérologie de l'Enfant (SFCE) ont été inclus dans l'étude.

Onze patients étaient suivis à l'Institut Curie (Paris), 23 à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), 6 au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble, 4 au CHU de Strasbourg, 4 au CHU d'Angers, 3 au CHU de Besançon, et 1 au CHU de Nantes.

Données démographiques

Les données démographiques sont décrites dans le tableau 1. L'âge au diagnostic variait de 5 à 18 ans et la médiane d'âge était de 15 ans. Douze patients étaient âgés de moins de 10 ans et 25 avaient plus de 15 ans. Le sex-ratio était proche de 1 (27 filles et 25 garçons). Les mélanomes s'étaient développés sur des naevus congénitaux dans 9 cas (20%-8 données manquantes), dont 1 sur un naevus congénital géant.

Sept patients avaient une pathologie sous-jacente autre que le naevus congénital géant. Il s'agissait d'une hypercholestérolémie familiale, d'une maladie coeliaque, d'un eczéma, de nodules de Spitz multiples, d'un syndrome de Lynch, d'un Xeroderma Pigmentosum et d'un syndrome de Woodhouse Sakati (maladie génétique de transmission autosomique récessive, multi-systémique incluant hypogonadisme, alopecie, diabète, retard intellectuel et syndrome extrapyramidal).

La localisation tumorale intéressait les membres inférieurs (18 cas- 34%), la région tête et cou (15 cas- 28%), les membres supérieurs (9 cas- 17%) ou le tronc (8 cas- 15%) et deux données étaient manquantes.

Age	< 10 ans	12
	10-15 ans	15
	> 15 ans	25
Sexe	Masculin	25
	Féminin	27
Localisation	Tête et cou	15
	Tronc	8
	Membres supérieurs	9
	Membres inférieurs	18
	Données manquantes	2

Tableau 1 : Données démographiques

Données cliniques

Les investigateurs ont renseigné les caractéristiques de la lésion au diagnostic, notamment la couleur, le diamètre et le relief de la lésion. Concernant la couleur, dix-huit patients sur les 33 dont les données étaient disponibles avaient une couleur pigmentée noire ou marron, classiques d'un naevus commun. Les autres cas (15) avaient plus l'aspect d'un granulome pyogénique. La majorité des lésions avait un aspect nodulaire cliniquement (26 cas des 31 données disponibles).

Sept patients avaient une adénopathie satellite palpable. Deux ont été diagnostiqués avec un envahissement ganglionnaire et métastatique à distance. L'un avait pour antécédent une exérèse de lésion cutanée d'allure naevique non analysée par un anatomo-pathologiste et l'autre avait eu une exérèse de naevus étiqueté « nodule de Spitz » 4 ans auparavant.

Données histologiques

Il existe 4 histotypes différents de mélanome : le mélanome à extension superficielle (SSM), le mélanome nodulaire, le mélanome acral-lentigineux et le mélanome spitzoïde. Le type histologique majoritaire était le type SSM (16 sur 46 cas- 35%), suivi du type spitzoïde (15 cas- 32%) puis du mélanome nodulaire (13 cas- 28%). Deux patients ont présenté des mélanomes de type acral-lentigineux (4%).

Le type histologique n'était pas disponible pour les 2 cas métastatiques sans primitif retrouvé. Trois cas avaient un histotype de mélanome inclassable et un compte-rendu anatomopathologique manquait.

L'indice de Breslow était disponible pour 42 cas. Pour 15 lésions, il était supérieur à 4 mm, pour 14, il était compris entre 1,5 et 4 mm et pour 13, il était inférieur à 1,4 mm. L'analyse de l'indice de Clark retrouvait un envahissement du derme réticulaire (stade III) pour 20 cas des 38 lésions dont la donnée était disponible.

La classification TNM montrait une prédominance de stades avancés (supérieurs à T3) avec 26 cas sur les 45 données disponibles. Il en était de même pour la classification AJCC avec 25 lésions classées IIB ou plus sur les 45 dont la donnée était disponible.

Histotype	SSM	16
	Nodulaire	13
	Acral-lentigineux	2
	Spitzoïde	15
	Inclassable	3
	Primitif non analysé	3
Indice de Breslow	0,1-1,4 mm	13
	1,4- 3,9 mm	14
	> 4,0 mm	15
	Données manquantes	10
Indice de Clark	Stade II-III	14
	Stade IV-V	24
	Données manquantes	14
Classification TNM	pT1	11
	pT2	8
	pT3	6
	pT4	10
	N+	9
	M+	1
	Données manquantes	7
Score AJCC	IA	9
	IB	6
	IIA	5
	IIB	12
	IIC	3
	IIIA	4
	IIIB	1
	IIIC	4
	IV	1
	Données manquantes	7

Tableau 2 : Données histologiques

Données thérapeutiques

Prise en charge initiale

- Prise en charge chirurgicale :

Cinquante et un patients ont eu une chirurgie d'exérèse initiale d'une lésion cutanée. Un patient n'a pas eu de chirurgie d'exérèse puisque le primitif demeurait de localisation inconnue.

Parmi les 51 patients opérés, 46 ont eu une reprise chirurgicale immédiate. Cinq patients avaient eu une exérèse initiale considérée comme complète (trois patients ont eu l'exérèse d'une lésion considérée initialement comme bénigne (2 nodules de Spitz et 1 naevus bénin), un quatrième a eu une exérèse élargie première devant l'aspect clinique initial suspect de mélanome et le dernier a eu une exérèse d'une lésion cutanée non analysée par un pathologiste).

Chirurgie locale

Exérèse initiale d'une lésion cutanée	51
Reprise chirurgicale immédiate	46
Exérèse initiale considérée complète	5
Absence de chirurgie d'exérèse (primitif inconnu)	1

<u>Chirurgie ganglionnaire</u>	26
Exploration du ganglion sentinelle (GS)	19
GS positif (Curage ganglionnaire secondaire)	6
GS négatif	13
Adénectomie d'une adénopathie palpable	5
Diagnostic sur métastases ganglionnaires (curage ganglionnaire initial)	2
Absence de chirurgie ganglionnaire	25
Donnée manquante	1

Tableau 3 : Prise en charge thérapeutique initiale

Vingt-six patients (50%) ont bénéficié d'une chirurgie ganglionnaire. Dix-neuf ont eu une exploration par la technique du ganglion sentinelle. Six ganglions sentinelles étaient envahis et ont nécessité un curage ganglionnaire secondaire. Cinq patients présentaient un envahissement ganglionnaire clinique traité par adénectomie. Deux patients ont été diagnostiqués sur des métastases ganglionnaires (un sans primitif retrouvé et l'autre sous la forme d'une récurrence ganglionnaire d'une lésion cutanée initialement considérée comme bénigne). Ils ont été traités par curage ganglionnaire initial. (Tableau 3)

- Prise en charge médicamenteuse :

Un traitement médicamenteux complémentaire a été réalisé chez trois patients. Pour l'un il s'agissait d'une chimiothérapie adjuvante, pour les deux autres d'une maladie d'emblée métastatique.

Le patient traité par chimiothérapie adjuvante, présentait une lésion de la mandibule droite, d'histotype SSM et de classification pT3 N0 M0. Il a reçu de l'interféron pendant 18 mois (posologie : 3 millions d'unité 3 fois par semaine) en complément de l'exérèse de la lésion cutanée. Il a rechuté sous la forme de métastases pulmonaires 15 jours après l'arrêt de l'interféron. Un traitement par inhibiteur de BRAF a été entrepris pendant 3 mois n'empêchant pas une nouvelle progression tumorale et le décès du patient à 2 ans du diagnostic.

Pour 2 patients, le diagnostic a été porté sur une maladie d'emblée métastatique.

Le premier avait des métastases hépatiques, pleurales et pulmonaires. Il avait présenté 4 mois auparavant une lésion cutanée mélanique traitée chirurgicalement sans analyse histologique. Il a reçu une chimiothérapie par dacarbazine pendant 1 mois puis des cures d'inter-leukine 2 (IL2) à fortes doses pendant 3 mois. Il est décédé 10 mois après le diagnostic.

Le second a présenté un mélanome spitzoïde d'aspect nodulaire du talon gauche avec un envahissement ganglionnaire clinique et histologique au diagnostic. Il a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse avec reprise des marges associée à un curage ganglionnaire. Il a présenté une nouvelle évolution ganglionnaire 3 mois plus tard pour lequel il a été traité par chirurgie (curage ganglionnaire) et chimiothérapie (dacarbazine et doxorubicine- 2 cures). Une nouvelle progression tumorale ganglionnaire a fait réaliser un 3^{ème} curage associé à une chimiothérapie comprenant successivement fotémustine-paclitaxel-carboplatine. Il a ensuite été traité par

irradiation du creux inguinal associée à du sorafénib (inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases dont BRAF) puis par ipilimumab. Il est décédé à 26 mois du diagnostic initial.

Prise en charge de la rechute

Quinze patients ont présenté une rechute et 2 ont présenté une seconde localisation de mélanome (dont un patient présentant un syndrome de Xeroderma Pigmentosum).

Pour 2 patients, le diagnostic de mélanome a été porté devant l'apparition de métastases alors qu'ils avaient subi l'exérèse d'une lésion cutanée.

Le premier a présenté des métastases multiples (pulmonaires, cérébrales, sous-cutanées, ganglionnaires, duodénales et rectales), 4 ans après l'exérèse de 2 naevi étiquetés naevus de Spitz. Il a bénéficié d'une chimiothérapie par fotémustine et ipilimumab et est décédé 5 mois après le diagnostic.

Le second a présenté une rechute ganglionnaire jugulo-carotidienne et prétragienne. La lésion initiale était située sur la joue gauche. L'exérèse avait eu lieu 18 mois auparavant mais la lésion n'avait pas été analysée. Il a reçu une association de dacarbazine et de fotémustine pendant 6 mois. La progression de la maladie avec l'apparition de métastases hépatiques 4 mois plus tard a conduit à la réalisation de cures de témozolomide et de cisplatine pendant 6 mois. Une nouvelle phase de progression avec des nodules de perméation sous cutanés et la présence de métastases cérébrales occipitales a fait réaliser 5 cures de fotémustine en monothérapie. Le traitement a été interrompu lors de l'apparition de métastases osseuses avant la 6^{ème} cure de fotémustine. Le patient est décédé 3 mois plus tard de progression tumorale, à 3 ans du diagnostic.

Dans les 13 autres cas, le traitement de la rechute a été varié. Un traitement chirurgical initial a été pratiqué dans 11 cas. Il s'agissait de rechute ganglionnaire dans 6 cas (curage ganglionnaire), de métastases uniques à distance dans 2 cas (métastase cérébrale unique, métastase sous cutanée) et de 3 cas de chirurgie de métastases de localisation inconnue (données manquantes).

Un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie a été réalisé dans 3 cas (rechute multifocale, rechute mammaire, rechute jugulo-carotidienne et rétro-pharyngée). Le produit cytotoxique utilisé était le fotémustine dans 2 cas et la combinaison doxorubicine et dacarbazine dans le dernier cas. Seul le patient avec une rechute jugulo-carotidienne est en

rémission à 5 ans de la rechute. A noter qu'il a pu bénéficier d'une exérèse complète de la lésion métastatique après chimiothérapie néo adjuvante.

Deux des 11 patients ayant eu une exérèse initiale de leur rechute ont reçu un traitement complémentaire. Il s'agissait soit de l'interferon (doses non connues) soit du fotémustine. Seul le patient ayant reçu de l'interferon a été mis en rémission pendant au moins 15 mois.

Sur les 9 patients ayant eu un traitement chirurgical exclusif de leur première rechute, 4 n'ont pas rechuté. Les secondes rechutes étaient ganglionnaires pour 2 cas, cérébrales dans 2 cas et pulmonaire dans 1 cas.

La durée médiane entre le diagnostic et la première rechute était de 15 mois environ avec des extrêmes de 3,2 et 124 mois. Sur les 15 rechutes, 6 patients ont présenté une deuxième rechute et 7 patients sont en rémission.

Dix patients sont décédés pendant la durée de l'étude (2 de progression et 8 après rechute), tous de cause carcinologique. La médiane de survenue du décès était de 27 mois par rapport au diagnostic.

Analyse statistique

Les patients ont été suivis de la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles. La durée médiane de suivi était de 4 ans (extrêmes : 0.8 -12.5 ans).

Pour la totalité de l'échantillon, la survie globale (OS) à 5 ans était de 75,5% (IC 95% : 56,8-87) et la survie sans rechute à 5 ans était 68,1% (IC 95% : 50-80).

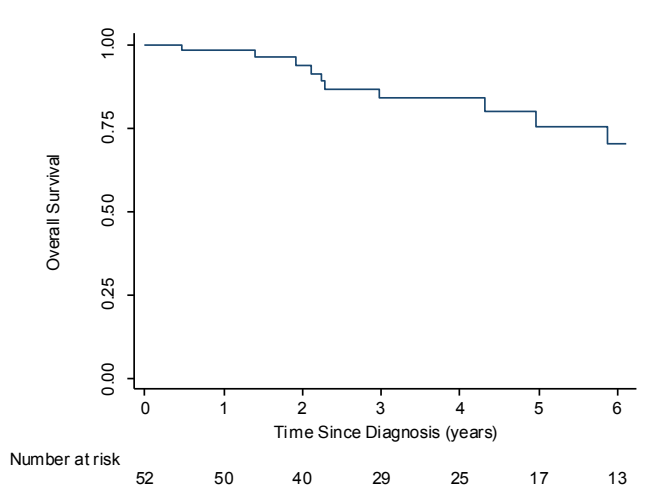


Figure 1 : Survie globale (OS) à 5 ans: 75,5% (IC 95%: 56,8-87)

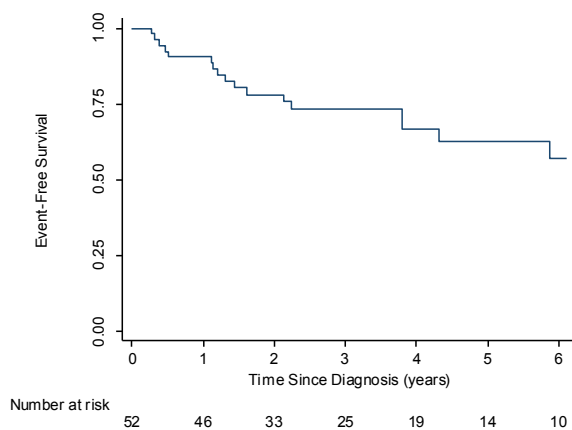


Figure 2 : Survie sans rechute (EFS) à 5 ans: 68,1% (IC 95%: 50-80)

Les résultats de l'analyse univariée suivant le modèle de Cox décrivant les facteurs éventuellement associés à la survie globale et à la survie sans évènement sont décrits dans le tableau 4. Les facteurs étudiés ont été les suivants : l'âge qui a été analysé comme une variable continue, la localisation tumorale (membres versus autres localisations), l'histologie (SSM, spitzoïde ou nodulaire), l'indice de Clark (IV-V versus III-II-I), l'épaisseur selon Breslow et le stade AJCC.

L'âge en variable continue était le seul facteur de risque retrouvé comme facteur associé de façon statistiquement significative à la survie globale. Un âge élevé était associé à un mauvais pronostic sans qu'un seuil n'ait pu être défini de façon statistiquement significative (une augmentation de l'âge d'un an est associée à une augmentation du risque de décès de 30%, HR 1.3 [IC95% : 1.1-1.7]).

L'analyse univariée n'a pas permis de retrouver un facteur de risque associé de façon statistiquement significative à l'EFS. Il existe néanmoins une tendance pour le stade AJCC sans atteindre le seuil de significativité ($p=0.06$). Un stade avancé sur la classification AJCC est associé à un mauvais pronostic en terme de survie sans événement (un stade AJCC donné a une tendance à présenter 3 fois plus de risque d'être associé à un mauvais pronostic par rapport au stade qui le précède, HR : 2 [IC95% : 0.9-4.2]).

		OS			EFS		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age		1.3	1.1-1.7	0.04	1.0	0.9-1.2	0.48
Site tumoral (membres)		0.2	0.1-1.1	0.07	0.4	0.1-1.2	0.12
Histotype:	SSM						
	Spitzoide	0.2	0.1-1.4	0.12	0.9	0.2-3.5	0.92
	Nodulaire	0.7	0.1-3.1	0.62	1.3	0.3-5.2	0.62
Clark IV-V		1.3	0.2-7.5	0.71	2.3	0.6-14.1	0.16
Breslow		1.3	0.5-3.6	0.53	1.8	0.8-4.1	0.11
AJCC		2.0	0.7-5.7	0.15	2.0	0.9-4.2	0.06

Tableau 4 : Facteurs pronostiques en analyse univariée (OS et EFS)

IV. DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude analysant 52 patients âgés de 5 à 18 ans atteints de mélanome malin. Le taux de rechute était de 30% sur la durée de suivi de l'étude et le taux de mortalité de 19%.

Il s'agit à ce jour de la plus grande série française. Les échantillons des séries de mélanome pédiatrique sont faibles. Aldrink et al a répertorié 150 cas entre 1973 et 2007 dans une étude monocentrique aux USA (2) ; Jafarian et al en a répertorié 13 cas à Montréal entre 1980 et 2002 (4) tandis que Ferrari et al a étudié 33 cas en Italie (6).

L'ensemble des données cliniques, histologiques et biologiques disponibles actuellement sur le mélanome pédiatrique est extrait d'études rétrospectives à propos d'échantillons de patients analysés. Ces études démontrent une histoire naturelle et une réponse aux traitements différentes de celles observées chez l'adulte suggérant des voies de cancérogénèse différentes (7). Actuellement, il n'y a pas de donnée biologique ou histologique permettant de différencier le mélanome de l'adulte de celui survenant chez l'adolescent ou l'enfant.

L'ensemble des résultats de notre étude, comme ceux des études antérieures, confirme qu'il existe des différences dans leur histoire naturelle. D'une part, les critères ABCD (Asymétrie, Bordures irrégulières, Couleur inhomogène et Diamètre > 5 mm) habituellement utilisés en pratique par les dermatologues ne peuvent pas s'appliquer chez l'enfant (8). Dans notre série, 45% des lésions n'étaient pas pigmentées. De la même façon, Ferrari rapporte dans sa série italienne 50% de cas de mélanomes de couleur autre que noire ou marron (6). L'analyse de la couleur et du diamètre ne doit pas être un critère nécessaire à la suspicion clinique du mélanome chez l'enfant. D'autre part, la répartition histologique des mélanomes de notre série était dominée par 3 sous-types : 16 mélanomes de type SSM, 15 mélanomes spitzoïdes et 13 mélanomes nodulaires, sur les 46 patients dont la donnée était disponible. Dans la série de Ferrari et al (6), l'histotype dominant est le mélanome à extension superficielle (15 cas sur les 27 patients) mais aucun cas de mélanome spitzoïde n'est décrit. Il en est de même dans la série de Paradela (9).

Par ailleurs, l'histologie des lésions mélaniques de l'enfant est complexe. L'entité « nodule de Spitz » est une particularité pédiatrique qui doit être connue par les anatomo-pathologistes. La frontière entre un nodule de Spitz bénin et un mélanome spitzoïde est floue et nécessite l'avis d'anatomo-pathologistes experts. Le nodule de Spitz est une tumeur bénigne apparaissant chez les enfants en période pré-pubertaire. L'aspect histologique est celui d'un ensemble de cellules épithélioïdes disposées en fuseau dans le derme. Il existe parfois conjointement de larges cellules atypiques avec des cellules multinucléées qui les font ressembler à un mélanome malin. Les nodules de Spitz font partie des tumeurs mélaniques de potentiel malin incertain (melanocytic tumor of uncertain malignant potential (MELTUMP)). Pour estimer le potentiel malin des tumeurs spitzoïdes atypiques, l'étude du ganglion sentinelle a été proposée mais son intérêt reste débattu (10).

Le mélanome spitzoïde est une forme histologique plus fréquente à l'âge pédiatrique et dont le pronostic semble différent (11). Dans notre étude, la moitié des patients présentant ce type de lésion était âgée de moins de 10 ans (7 patients) soit 58% des patients de moins de 10 ans. Cinq patients étaient âgés de 10 à 15 ans (33%) et 3 patients avaient plus de 15 ans (12%). Un tiers des patients présentant un mélanome spitzoïde (5 patients sur 15) a récidivé. Deux patients sont décédés, l'un âgé de plus de 15 ans au diagnostic et l'autre âgé de 13 ans au diagnostic. Le taux de survie des patients âgés de 10 à 18 ans présentant un mélanome spitzoïde est de 75% (2 décès sur 8 patients). Pol-Rodriguez et al rapporte un taux de survie de 49% dans ce même sous-type histologique avec un échantillon de 42 patients d'âge pédiatrique (11).

D'un point de vue moléculaire, les mélanomes spitzoïdes auraient un profil particulier. Certaines études évoquent l'association entre mutation de BRAF et diminution de l'expression de BAP-1 (BRCA-1 Associated Protein) comme prédictif d'une tumeur spitzoïde atypique à potentiel malin (12). Les mutations de BAP-1 se retrouvent dans différents cancers comme les cancers rénaux à cellules claires ou les mésothéliomes. Une diminution de l'expression de BAP-1 dans les mélanomes spitzoïdes a été démontrée par Gammon et al (12). Il est recommandé de rechercher la mutation de BAP-1 par immuno-histochimie devant toute tumeur spitzoïde atypique ou mélanome. Il s'agit en effet, d'une mutation constitutionnelle exposant le patient à un excès de risque de développer une autre tumeur de ce spectre (13).

A épaisseur égale, le pronostic du mélanome de l'enfant âgé de moins de 10 ans est moins péjoratif que celui survenant à l'âge adulte. On estime la survie chez l'adulte à moins

de 50% à 5 ans si l'indice de Breslow au diagnostic est supérieur à 4 mm. Dans notre série, 12 enfants âgés de moins de 10 ans ont été inclus. Sept avaient un indice de Breslow supérieur à 4 mm et leur survie est de 100%. Ferrari rapporte les mêmes chiffres avec une EFS à 90%, ($p=0,0353$) (6).

La rareté du mélanome en pédiatrie engendre une méconnaissance de cette pathologie. La présentation clinique et l'histoire naturelle sont différentes du mélanome à l'âge adulte. Toute lésion mélanique douteuse doit faire l'objet d'une exérèse complète avec une relecture attentive par un anatomopathologiste expert en pathologie cutanée pédiatrique afin d'éviter tout diagnostic tardif ou lors de l'apparition de localisations secondaires. Deux patients de notre série ont présenté un mélanome diagnostiqué au stade de métastases alors qu'ils avaient subi quelques mois auparavant une exérèse de nævus, l'un non analysé, l'autre diagnostiqué comme nævus bénin. Un troisième patient a présenté un mélanome pour lequel la tumeur initiale est de localisation inconnue (diagnostic sur une adénopathie).

Une autre particularité pédiatrique est l'existence de mélanomes sur nævus congénital géant (NCG). Par son diamètre et son aspect, il est extrêmement difficile de faire un diagnostic de lésion maligne au sein d'une lésion bénigne pigmentée et étendue. On estime que le risque de développer un mélanome sur NCG est de 4% avec un pic d'incidence avant 10 ans (14). La transformation cancéreuse a lieu initialement sur les couches profondes du derme (l'hypoderme), ne modifiant pas l'aspect clinique du NCG rendant le diagnostic extrêmement difficile. Ceci entraîne un retard diagnostique expliquant que le taux de mortalité soit très élevé (70% à 10 ans) (15).

L'incidence du mélanome en pédiatrie semble différente selon les pays. D'après Karlson et al, l'incidence en Suède est 5 fois plus élevée qu'en Europe (16). Dans cet article les auteurs estiment que depuis 1992, le mélanome de l'enfant représente la 5^{ème} cause de tumeurs entre 15 et 19 ans en Suède, correspondant à 10% des cancers de l'enfant. Dans la province du Queensland en Australie, le mélanome représente 6% des tumeurs pédiatriques et constitue la 7^{ème} cause de pathologie oncologique en pédiatrie. L'incidence est de 1 pour 1 million entre 0 et 4 ans et de 30 pour un million entre 10 et 14 ans (17). Le mélanome post-pubertaire est plus fréquent que le mélanome pré-pubertaire (16). Strouse et al rapportent 100 fois plus de patients dans le groupe « plus de 10 ans » que dans le groupe « moins de 10 ans »

au cours d'une large étude épidémiologique américaine incluant 1300 patients d'âge pédiatrique (18). Le mélanome chez l'enfant pré-pubère semble donc tout à fait exceptionnel. Il s'agit probablement d'une entité particulière où les facteurs génétiques jouent un rôle plus important que les facteurs environnementaux (exposition aux UV).

En Amérique centrale, une étude rétrospective a montré une incidence 2 fois supérieure des mélanomes chez les enfants d'origine hispanique de phototype clair par rapport à celle observée chez les patients d'origine amérindienne (19). Les enfants inclus dans cette étude étaient âgés de plus de 14 ans pour 77% d'entre eux. Ces données suggèrent que, comme à l'âge adulte, l'exposition solaire, le phototype cutané et la latitude jouent un rôle dans la genèse du mélanome post-pubertaire même si aucune étude ne le démontre formellement.

Les études épidémiologiques montrent que le développement d'un mélanome à l'âge pédiatrique est sous-tendu par des facteurs génétiques.

L'étude des cas de mélanomes familiaux a permis de démontrer l'existence de prédisposition génétique dans l'histoire naturelle de cette pathologie (7). Des anomalies des gènes CDK4 et CDKN2A sont responsables d'histoire familiale de mélanome. Il s'agit de mutations avec transmission autosomique dominante. Cependant ces mutations sont responsables de mélanomes apparaissant à l'âge adulte et non à l'âge pédiatrique. Un tiers des mélanomes familiaux présente une mutation germinale du gène CDKN2A, codant pour deux protéines suppresseurs de tumeurs (20). En cas de mutation, la cellule est stimulée pour se répliquer. Il s'agit d'une mutation avec une forte prévalence mais une faible pénétrance sous-tendue par des facteurs environnementaux (21).

Dans notre série, il existe un seul cas de mélanome avec un antécédent familial de mélanome chez le grand-père maternel. Nous n'avons pas recherché de mutation du gène CDKN2A ou CDK4.

Un patient dans notre étude présentait un Xeroderma Pigmentosum. Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive, caractérisée par une extrême sensibilité aux UV, favorisant le développement de tumeurs cutanées. L'apparition d'un mélanome d'âge pédiatrique est classique. Un autre patient présentait un syndrome Woodhouse Sakati. Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive, multisystémique (hypogonadisme, alopecie, diabète, retard intellectuel et syndrome extra-pyramidal) pour lequel une association avec un mélanome n'a jamais été décrite.

Par ailleurs, il existe chez l'adulte des mutations somatiques connues retrouvées dans les mélanocytes. Parmi elles, les mutations de BRAF, c-kit et Nras sont particulièrement connues. Le génotypage tumoral permet d'orienter le traitement vers des thérapies ciblées. Il n'existe pas à ce jour d'étude génétique sur les mélanomes pédiatriques. Un de nos patients a été traité par inhibiteur de BRAF sans que la mutation n'ait été recherchée.

Récemment, une étude réalisée sur la génomique des naevi congénitaux géants (> 20 cm) a trouvé une mutation de NRAS dans 94,7% des cas et de BRAF dans 5.2% des cas. Or, dans les naevi congénitaux de taille petite à moyenne, il existe seulement 7% de mutations de NRAS et 30% de mutations de BRAF. Ceci suggère le rôle de NRAS dans la prolifération mélanocytaire in utero. Quant au rôle des mutations de BRAF et NRAS dans la transformation cancéreuse des naevi congénitaux géants, les données scientifiques actuelles ne suffisent pas pour conclure au rôle potentiellement néfaste de telle ou telle mutation (22).

La prise en charge des mélanomes cutanés malins a fait l'objet de recommandations de l'HAS en 2012. Cette dernière préconise l'exérèse de la lésion en marges saines avec étude du ganglion sentinelle en option pour les stades III selon la classification AJCC (Cf. annexe 1). Il s'agit de recommandations pour la prise en charge du mélanome chez l'adulte. Or, en pédiatrie, il n'existe pas de consensus concernant le repérage du ganglion sentinelle. D'ailleurs, dans notre étude, 19 patients ont eu un repérage du ganglion sentinelle dont 5 avaient un stade III AJCC (sur les 10 patients ayant un stade III). L'indice de Breslow était inférieur à 1,5 mm pour un cas, entre 1,5 et 4 mm pour 2 cas et supérieur à 4 mm pour 3 cas.

L'intérêt de l'étude du ganglion sentinelle est discuté en particulier dans les mélanomes spitzoïdes. Lallas et al ont réalisé récemment une méta-analyse récente qui n'a pas démontré de bénéfice en matière de pronostic dans les mélanomes spitzoïdes (23). Cinq cent quarante et un patients ont été étudiés. Trois cent trois patients ont eu un repérage du ganglion sentinelle, il était positif dans 119 cas, suivis d'un curage ganglionnaire dans 97 cas. Six décès ont été déclarés pendant un suivi de 59 mois. Un des 6 décès est survenu chez un patient ayant eu un repérage du ganglion sentinelle positif, non suivi par un curage ganglionnaire. Les 5 autres décès ont intéressé des patients qui n'avaient pas eu de repérage de ganglion sentinelle. La survie à 5 ans dans cette méta-analyse était de 99%. La présence d'un ganglion sentinelle positif ne représentait pas un facteur de mauvais pronostic sur la survie (23). La réalisation d'une étude du ganglion sentinelle et/ou d'un curage ganglionnaire n'est pas sans conséquence. En effet, un article rapporte un risque de lymphoedème de 2% dans le groupe

des patients ayant eu un repérage du ganglion sentinelle contre 20% chez ceux ayant eu un curage ganglionnaire (24). La principale conséquence du lymphoedème est le préjudice fonctionnel et esthétique au long terme.

Dans notre étude, 50 patients ont été mis en rémission par la chirurgie, 2 patients ont progressé en cours de traitement et 15 ont rechuté (EFS à 5 ans de suivi : 68.1% [95% CI: 50 – 80.0]). Dix patients sont décédés (OS à 5 ans : 75.5% [95% CI: 56.8 – 87]). Dans la littérature pédiatrique, Ferrari retrouve une OS à 70% à 5 ans (6) et Aldrink estime une survie à 5 ans entre 60 et 80% en fonction du délai diagnostique (2). Dans la littérature adulte, le pronostic est différent avec 88% de survie à 5 ans pour les formes non métastatiques et 18% de survie à 5 ans pour les formes métastatiques (25).

Le pronostic des formes métastatiques ou en rechute reste préoccupant et leur traitement reste discuté. Les dermatologues et oncologues pédiatres s'inspirent des traitements administrés chez les adultes à stade égal par manque d'études chez l'enfant. Une prise en charge chirurgicale d'une lésion cutanée ou d'une métastase est toujours tentée si elle est réalisable. La chimiothérapie et l'immunothérapie dominent la prise en charge des mélanomes de stade avancé. Depuis 2011, d'importantes avancées ont été enregistrées en matière de thérapeutique pour les mélanomes de stade avancé grâce à l'apparition de thérapies ciblées et de traitement immuno-modulateurs (8). Initialement, une chimiothérapie conventionnelle par Dacarbazine en association avec de l'Interferon ou de l'Interleukine 2 était proposée. Cette attitude thérapeutique n'a cependant pas démontré d'amélioration de la survie (26). L'amélioration des connaissances moléculaires de la lésion initiale a permis d'élaborer de nouvelles thérapeutiques. En effet, 60% des mélanomes de l'adulte présentent une mutation de BRAF, stimulant la voie de signalisation MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). En cas de mutation, l'apoptose est inhibée et le processus cancéreux est stimulé. L'utilisation d'inhibiteurs de BRAF ces dernières années a permis la rémission de patients présentant un mélanome métastatique. Cependant, il existe un fort taux de rechute par l'apparition de phénomènes de résistance (27). Par ailleurs, l'immunothérapie, avec l'ipilimumab puis le nivolumab, représente une stratégie thérapeutique intéressante. L'ipilimumab est un anticorps monoclonal ciblé inhibant la protéine CTLA-4, exprimée à la surface des lymphocytes T. Celle-ci inhibe la réponse immunitaire des lymphocytes T et donc stimule indirectement l'oncogénèse. Une autre voie de signalisation peut être inhibée, il s'agit de la voie PD1 avec le nivolumab. Le récepteur PD1 (Programmed Death-1 receptor) est exprimé directement

sur la membrane des mélanocytes malins. Il inhibe la réponse mémoire des lymphocytes. L'anti-PD1 induit une régression tumorale en favorisant la réponse immunologique des lymphocytes contre les cellules tumorales. Le nivolumab est en cours d'évaluation chez des patients adultes présentant un mélanome avancé. Dans une étude américaine récente réalisée sur 107 patients présentant un mélanome réfractaire aux traitements, l'utilisation de nivolumab a permis une augmentation de la survie globale à 1 an de 62% et de 43 % à 2 ans avec une médiane de survie à 16,8 mois (28). Une étude similaire étudiait l'ipilimumab dans le même contexte, la médiane de survie était de 10,5 mois (29).

La combinaison immunothérapie et inhibiteur de BRAF pour les patients présentant une mutation de BRAF, semble être une piste pour l'avenir (30). La modulation du système immunitaire induite par l'immunothérapie pourrait diminuer le taux de rechute par réactivation de la voie MAPK. Cette voie reste du domaine de la recherche, des études sont en cours (31).

Néanmoins, toutes ces études sont réalisées chez l'adulte et il n'existe à ce jour aucune donnée biologique et génomique pédiatrique. Or il est probable que le mélanome pédiatrique soit différent de celui de l'adulte en particulier en période pré-pubertaire. Compte-tenu de la rareté de cette pathologie à cet âge, il n'est pas possible de réaliser d'étude comparative de ces molécules chez l'enfant. La première étape nécessaire est l'étude des mutations présentes dans les mélanomes pédiatriques. Des études moléculaires permettraient d'élaborer des thérapies ciblées et représenteraient ainsi des alternatives thérapeutiques.

V. CONCLUSION

Le mélanome en pédiatrie est une pathologie oncologique rare. L'aspect clinique est différent de celui de l'adulte avec des tumeurs souvent non pigmentées. Une exérèse complète large de la lésion primitive est nécessaire. L'analyse de la lésion par un anatomopathologiste expert dans la pathologie dermatologique pédiatrique est indispensable. Le « naevus de Spitz » est une entité histologique pédiatrique, dont le diagnostic différentiel avec un mélanome malin est délicat.

Le pronostic des formes métastatiques reste préoccupant malgré l'apparition de thérapies ciblées. Une meilleure connaissance de la génomique du mélanome est nécessaire afin d'identifier les patients pouvant être candidats à un traitement ciblé. Le suivi prospectif des patients d'âge pédiatrique atteints d'un mélanome malin est nécessaire dans la base de données des tumeurs rares de la SFCE afin d'améliorer nos connaissances sur cette pathologie exceptionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. 11505-les-cancers-en-france-edition-2013.pdf [Internet]. [cited 2014 Oct 8]. Available from: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/11505-les-cancers-en-france-edition-2013
2. Aldrink JH, Selim MA, Diesen DL, Johnson J, Pruitt SK, Tyler DS, et al. Pediatric melanoma: a single-institution experience of 150 patients. *J Pediatr Surg*. 2009 Aug;44(8):1514–21.
3. Bütter A, Hui T, Chapdelaine J, Beaunoyer M, Flageole H, Bouchard S. Melanoma in children and the use of sentinel lymph node biopsy. *J Pediatr Surg*. 2005 May;40(5):797–800.
4. Jafarian F, Powell J, Kokta V, Champagne M, Hatami A, McCuaig C, et al. Malignant melanoma in childhood and adolescence: Report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Nov;53(5):816–22.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S -j., Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 16;27(36):6199–206.
6. Ferrari A. Does Melanoma Behave Differently in Younger Children Than in Adults? A Retrospective Study of 33 Cases of Childhood Melanoma From a Single Institution. *PEDIATRICS*. 2005 Mar 1;115(3):649–54.
7. Navid F. Genetic Alterations in Childhood Melanoma. 2012 [cited 2014 Jan 5]; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/sites/meetinglibrary.asco.org/files/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000589.pdf>
8. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2014;383(9919):816–27.
9. Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Kantrow SM, Diwan AH, Herzog C, et al. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: A clinicopathologic, single-center study of 137 Patients. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4334–44.
10. Su LD, Fullen DR, Sondak VK, Johnson TM, Lowe L. Sentinel lymph node biopsy for patients with problematic spitzoid melanocytic lesions: A report on 18 patients. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):499–507.
11. Pol-Rodriquez M, Lee S, Silvers DN, Celebi JT. Influence of age on survival in

childhood spitzoid melanomas. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1579–83.

12. Gammon B, Traczyk TN, Gerami P. Clumped perinuclear BAP1 expression is a frequent finding in sporadic epithelioid Spitz tumors. *J Cutan Pathol*. 2013 Jun;40(6):538–42.

13. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology (Phila)*. 2013 Feb;45(2):116–26.

14. Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi—when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 May;28(3):293–302.

15. Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CMAM. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Dec;116(7):1902–9.

16. Karlsson PM, Fredrikson M. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993–2002: The increasing trend is broken. *Int J Cancer*. 2007 Jul 15;121(2):323–8.

17. Whiteman D, Valery P, McWhirter W, Green A. Incidence of cutaneous childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1995 Dec 11;63(6):765–8.

18. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4735–41.

19. Rajput A, Faizi SA, Nir I, Morris KT, Fahy B, Russell J, et al. Pediatric melanoma in New Mexico American Indians, Hispanics, and non-Hispanic whites, 1981-2009. *Am J Surg*. 2014 Mar;207(3):412–6; discussion 416.

20. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005 Sep;41(14):2040–59.

21. Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev*. 2012 Jun 1;26(11):1131–55.

22. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2014 Apr;134(4):1067–74.

23. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Castagnetti F, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):e178–83.

24. Palmer PE 3rd, Warneke CL, Hayes-Jordan AA, Herzog CE, Hughes DPM, Lally KP,

et al. Complications in the surgical treatment of pediatric melanoma. *J Pediatr Surg*. 2013 Jun;48(6):1249–53.

25. ald_30_guide_melanome_web.pdf [Internet]. [cited 2014 Mar 25]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf

26. Avril MF. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 23;22(6):1118–25.

27. Hu-Lieskovan S, Robert L, Homet Moreno B, Ribas A. Combining Targeted Therapy With Immunotherapy in BRAF-Mutant Melanoma: Promise and Challenges. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2248–54.

28. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 4;32(10):1020–30.

29. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.

30. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Kefford RF, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK Inhibition (Trametinib) in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Experiencing Progression With Single-Agent BRAF Inhibitor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Oct 6;

31. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, Gonzalez R, McArthur GA, Hutson TE, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1767–74.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Survie globale (OS) à 5 ans: 75,5% (IC 95%: 56,8-87)	25
Figure 2 : Survie sans rechute (EFS) à 5 ans: 68,1% (IC 95%: 50-80).....	25

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données démographiques	19
Tableau 2 : Données histologiques.....	20
Tableau 3 : Prise en charge thérapeutique initiale.....	21
Tableau 4 : Facteurs pronostiques en analyse univariée (OS et EFS).....	27

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	13
I. INTRODUCTION	15
II. MATERIEL ET METHODES.....	16
Analyse statistique.....	17
III. RESULTATS	18
Données démographiques	18
Données cliniques	19
Données histologiques	19
Données thérapeutiques	21
Prise en charge initiale	21
Prise en charge de la rechute.....	23
Analyse statistique.....	24
IV. DISCUSSION.....	28
V. CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAPHIE	36
LISTE DES FIGURES.....	39
LISTE DES TABLEAUX	40
TABLE DES MATIERES	41
ANNEXES.....	42
RESUME.....	50

ANNEXES

1. Fiche de recueil de données
2. Avis CCTIRS

Annexe 1

Fiche de recueil Mélanome de l'enfant et de l'adolescent Etude groupe "ExPERT"

Critères d'inclusion :	oui	non
- Mélanome malin prouvé histologiquement	☐	☐
- Age au diagnostic : 0 à 18 ans	☐	☐
- Date de diagnostic entre 2000 et 2011	☐	☐

Si un des 3 critères est coché "non" le malade n'est pas incluable.

Nom (1ère lettre) : __ Prénom (1ère lettre) : _ Mois / année de naissance : __ / ____

Centre / médecin remplisseur :

Sexe: F/M

Date de diagnostic (histologie) : __ / __ / ____

Site tumoral :

Congénital : O/N / Non connu

Pathologie sous-jacente : N / O, si oui :

Aspect clinique

Asymétrie : O/N / Non connu

Bordures : bien limitées/mal limitées/ Non connu

Couleur : Noir / brun / dépigmenté / mixte (noir-dépigmenté) / Non connu / autres
.....

Diamètre (maximal, mm) : / Non connu

Aspect : Plat / surélevé / Non connu

Ulcération : O/N / Non connu

Histotype : (Joindre le CRH anonymisé).....

Envahissement ganglionnaire :

Cliniquement : O/N ; histologiquement : Présent / absent / non recherché

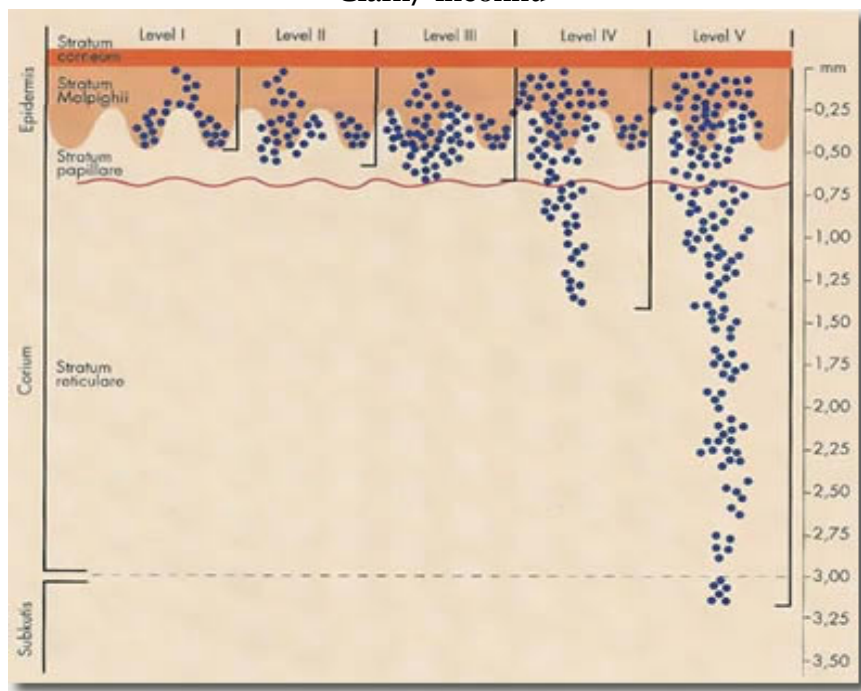
Métastases : N / O, si oui : lieu :

Niveau de Clark et épaisseur selon Breslow : entourer les valeurs sur le schéma joint /non connu

TNM : _____ / non connue

Stade AJCC : _____ / non connue

Clark/ inconnu



Breslow /
inconnu

Tableau II. – Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6^e édition [25].

Stades	Critères
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a), NO, MO
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V avec ulcération (pT1b), NO, MO Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), NO, MO
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), NO, MO Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), NO, MO
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), NO, MO Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), NO, MO
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), NO, MO
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), MO
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), MO Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), MO
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), MO Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Type de chirurgie locale (plusieurs réponses possibles) : reprise immédiate, exérèse définitive incomplète, exérèse définitive complète, autres :

Chirurgie des ganglions (plusieurs réponses possibles) : non / oui et si oui type : adénectomie / curage ganglionnaire / technique du ganglion sentinelle / autres :

Chirurgie des métastases : sans objet / oui / non

Autres traitements : Oui/Non et si oui type / durée / efficacité :

.....

Mis en rémission : O/N / Non connu

Rechute : Non / Oui, date : __ / __ / ____

Traitement de la rechute : Chirurgie / chimiothérapie / INF / Interleukine / autres :

Date des dernières nouvelles : __ / __ / ____

Etat aux dernières nouvelles :

- Vivant : O/N RC1 / RC2 / vivant avec maladie/....

- Si DCD, cause : tumoral / autres :

Annexe 2



MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE POUR LA RECHERCHE
ET L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 13.106

Intitulé de la demande : Etude rétrospective et descriptive européenne de la présentation clinique
du traitement et de l'évolution du mélanome en pédiatrie.

Responsable scientifique : Yves REGUERRE
CHU d'Angers
Service d'oncologie pédiatrique
4 rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9

Demandeur : Amena MOUSSA
CHU d'Angers
Direction des Affaires Médicales et de la Recherche
4 rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9

Dossier reçu le : 26.12.12

Dossier examiné le : 21 février 2013

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

*Toutefois, en ce qui concerne la transmission des données par courrier, fax ou mail au centre français
coordonnateur : préciser le mode et la sécurité car il y a des données indirectement identifiantes.
Le mode de transfert des données au centre allemand responsable de la centralisation des données et des
analyses statistiques est à décrire (pour les mêmes raisons).
Les investigateurs demandent une dérogation au devoir d'informer, justifiée et soutenue par le Comité.*

Fait à Paris, le 27 février 2013

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

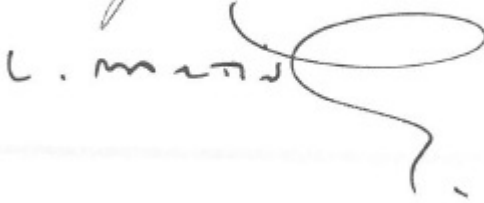
PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Madame FLAMAND-VITTAZ Marie

Vu, le Directeur de thèse


Y. Régneau

Vu, le Président du jury de thèse


L. M. V. Vitaz

**Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine
d'ANGERS**

Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

RESUME

FLAMAND-VITTAZ Marie

Mélanome de l'enfant : une série de 52 cas français

RESUME

OBJECTIF : Décrire les caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives d'une cohorte de patients d'âge pédiatrique présentant un mélanome cutané.

METHODES : Etude descriptive, rétrospective, multicentrique, nationale incluant des enfants âgés de moins de 18 ans, traités pour un mélanome malin, entre 2000 et 2011. Les données démographiques, histopathologiques, thérapeutiques et évolutives ont été collectées.

RESULTATS : 52 patients ont été inclus dans 7 centres hospitaliers français. La médiane d'âge était de 15 ans (extrêmes : 5-18 ans), 12 étaient âgés de moins de 10 ans. 45% des lésions tumorales étaient non pigmentées et 84% avaient un aspect nodulaire. L'indice de Breslow était > 4mm dans 35% des cas. L'histotype dominant était le mélanome à extension superficielle (SSM) avec 16 cas. Au diagnostic, la maladie était localisée pour 40 patients et 2 étaient métastatiques. Un envahissement clinique ganglionnaire était présent dans 5 cas. Une exérèse primaire a été réalisée dans 51 cas. 10 patients sont décédés après progression tumorale. La survie globale (OS) à 5 ans et la survie sans rechute (EFS) étaient respectivement de 75,5% [95%CI: 56,8-87] et 68,1% [95%CI: 50-80]. En analyse univariée selon le modèle de Cox, seul l'âge en variable continue apparaît comme un facteur de risque sur la survie globale avec un HR: 1.3 [95%CI: 1.1 – 1.7], p: 0.04).

CONCLUSION : Le mélanome en pédiatrie est une pathologie très rare. La lésion peut être non pigmentée et concerne surtout les adolescents. Le traitement des formes avancées ou des rechutes n'est pas consensuel et leur pronostic reste sombre. Des études internationales clinico-biologiques permettraient d'améliorer la survie globale de ces patients en adaptant des thérapies ciblées.

MOTS-CLES

Mélanome pédiatrique

Technique du ganglion sentinelle

Tumeurs rares

Mélanome spitzoïde

FORMAT

☐ **Mémoire**

☒ **Article¹ :** ☒ à soumettre ☐ soumis

☐ accepté pour publication ☐ publié

Suivi par Dr Yves REGUERRE

¹ statut au moment de la soutenance