

Aspects épidémiologiques du mélanome malin de l'uvée en Tunisie.

Epidemiological aspects of malignant melanoma of the uvea in Tunisia.

Chebbi Amel, Bouguila Hedi, Alaya Nedja, Lejmi Houada, Malek Ines, Zeghal Imen, Nacef Leila.

Department of ophthalmology, Hedi Raies Institute. Tunis

RÉSUMÉ

Prérequis : Le mélanome malin de l'uvée est la tumeur primitive intraoculaire la plus fréquente de l'adulte

But : Etudier les différents éléments cliniques susceptibles d'influencer le pronostic du mélanome malin de l'uvée.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective de janvier 1990 à décembre 2013, regroupant 80 patients, soit 80 yeux atteints de mélanome malin de l'uvée. Nous avons déterminé la localisation, la taille et l'épaisseur tumorale, l'aspect anatomoclinique et le degré de pigmentation du mélanome uvéal, ainsi que les signes associés.

Résultats : Les facteurs associés significativement au mauvais pronostic étaient : la localisation tumorale ($p=0,01$), l'aspect en champignon ou infiltrant ($p=0,001$), le plus grand diamètre supérieur ou égal à 10mm ($p=0,003$), l'épaisseur supérieure ou égale à 5 mm ($p=10^{-3}$), les mélanomes hyperpigmentés ou achromes ($p=0,02$) et le décollement de rétine ($p=10^{-3}$).

Conclusion : Les facteurs pronostiques cliniques sont importants à connaître car ils conditionnent le profil évolutif et le potentiel métastatique du mélanome de l'uvée.

Mots-clés

Mélanome malin de l'uvée ; aspect clinique; pronostic.

SUMMARY

Background: to assess clinical factors that may influence the prognosis of malignant melanoma of the uvea

Methods: We conducted a retrospective study from January 1990 to December 2013, involving 80 patients suffering from malignant melanoma of the uvea. We determined the location, the size, the tumor thickness, the clinicopathological aspect, the degree of pigmentation of the uveal melanoma, and associated signs

Results: Factors significantly associated with poor prognosis were: a tumor location ($p = 0.01$), the infiltrative or fungus aspect ($p = 0.001$), a diameter equal to or larger than 10 mm ($p = 0.003$), the thickness greater than or equal to 5 mm ($p = 10^{-3}$), achromatic or hyperpigmented melanomas ($p = 0.02$) and retinal detachment ($p = 10^{-3}$).

Conclusion: Clinical prognostic factors are important to know because they determine the evolutionary profile and the metastatic potential of the uveal melanoma.

Key-words

Malignant melanoma of the uvea; clinic aspect ; prognosis.

Le mélanome malin de l'uvée (MMU) est la tumeur primitive intraoculaire la plus fréquente de l'adulte, elle est hautement maligne et d'origine neuro-ectodermique. Il représente environ 98% de tous les mélanomes oculaires. Plus de 90% des mélanomes intraoculaires se développent dans la choroïde [1]. Leur incidence a augmenté ces dernières années grâce à l'apport considérable de l'imagerie et des moyens d'exploration en ophtalmologie, Ils sont l'apanage du sujet âgé mais peuvent également toucher le sujet jeune. Leur pronostic est lié à leur extension loco-régionale et à leur pouvoir métastatique. Le but de notre étude est d'évaluer le pronostic de cette affection en fonction des aspects cliniques dans la population tunisienne.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective sur 23 ans allant de janvier 1990 à décembre 2013, regroupant 80 patients, soit 80 yeux atteints de MMU. Le recul moyen était de 72 mois avec des extrêmes de 6 à 230 mois. Tous nos patients ont été hospitalisés au moins une fois au service d'ophtalmologie à l'institut Hédi Raies de Tunis. L'âge moyen de nos patients était de 58,5 ans avec des extrêmes de 12 à 80 ans. Le sex-ratio (46 Hommes / 34 Femmes) était de 1,3. Le délai de consultation, défini comme étant l'intervalle entre le premier signe ophtalmologique et la consultation du patient, variait de 1 à 36 mois avec une moyenne de 6,8 mois.

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet, et nous avons déterminé dans chaque cas : l'acuité visuelle initiale, l'état du segment antérieur, la localisation, la taille (mm) et l'épaisseur tumorale (mm), l'aspect anatomoclinique et le degré de pigmentation du mélanome uvéal, ainsi que les signes associés. Une échographie oculaire en mode B et une IRM ou un Scanner orbito-cérébrale ont été pratiqués chez tous les patients. Une angiographie rétinienne à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine ainsi qu'une tomographie par cohérence optique (OCT) ont été pratiquées au cas par cas. Par ailleurs, tous nos patients ont bénéficié d'un bilan d'extension, permettant une classification TNM. La prise en charge thérapeutique était basée sur la chirurgie et la radiothérapie. Nous avons pratiqué une énucléation dans 61 cas et une exentération dans 2 cas. Le traitement conservateur a été indiqué dans 17 cas dont 11 cas de curiethérapie et 6 cas de protonthérapie. La radiothérapie externe conventionnelle a été associée à la chirurgie dans 9 cas. Nous avons mené une étude statistique de corrélation entre les différents éléments relevés et la survenue de métastases qui sont le principal facteur pronostique des MMU.

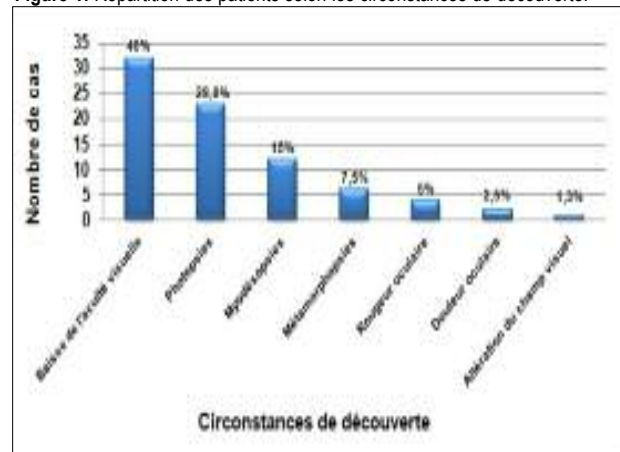
Les données cliniques ont été saisies au moyen d'un logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17.0 for Windows. La comparaison entre les fréquences a été réalisée avec le test Chi2. Les corrélations entre les différents paramètres ont été évaluées par le test de corrélation de Pearson. Nous avons étudié la survie à 5 ans à l'aide des courbes de survie actuarielles de type Kaplan-Meier. La relation était considérée comme statistiquement significative si p était inférieur ou égal à 0,05.

RÉSULTATS

Notre étude a porté sur 80 patients, le délai moyen de consultation de nos patients était de 6,8 mois, avec des extrêmes de 1 à 36 mois. Il

était Supérieur à 6 mois dans plus de 42,3% des cas (34 patients). Le MMU a été diagnostiqué devant des signes cliniques de présomption (figure 1). La baisse de l'acuité visuelle était le signe le plus fréquent. Elle a été rapportée dans 42% des cas (32 patients). Elle était l'unique symptôme dans 27,5% des cas (22 patients) et associée à d'autres symptômes (le plus souvent à des photopsies) dans 12,5% des cas (10 patients). L'exophtalmie a été notée dans 4 cas (5%), l'effraction sclérale antérieure avec extériorisation tumorale dans 2 cas (2,5%) l'hypertonie oculaire dans 5 cas (6,25%), la rubéose irienne dans 4 cas (5%) et l'invasion de l'angle irido-cornéen dans 6 cas (7,5%).

Figure 1: Répartition des patients selon les circonstances de découverte.



Dans notre série, le mélanome siégeait au niveau du corps ciliaire dans 3 cas, au niveau de la choroïde dans 72 cas soit 90% et la localisation initiale était indéterminée dans 5 cas (le mélanome était étendu et prenait tout le globe oculaire). Le mélanome de la choroïde était papillaire ou péri-papillaire dans 8 cas, maculaire dans 17 cas (21,2%), équatorial dans 14 cas (17,5%), périphérique dans 28 cas (35%) et antérieur dans 5 cas. Le plus grand diamètre (PGD) basal variait de 4,9 à 63 mm avec une moyenne de 16,9 mm. Il était supérieur à 15 mm dans 36 cas soit 45%. L'épaisseur tumorale moyenne était de 9,3 mm et variait de 3 à 25 mm. Elle était supérieure à 10 mm dans 26 cas soit 32,5%.

Le mélanome avait un aspect en dôme dans 38 cas (47,5%), en bouton de chemise dans 19 cas (23,8%), infiltrant dans 10 cas (12,6%), en champignon dans 8 cas (10%) et indéterminé dans 5 cas (6,3%). Dans notre série, la tumeur était achrome dans 3 cas (3,8%), hyperpigmentée dans 35 cas (43,8%) et la pigmentation était hétérogène dans 42 cas (52,5%). Vingt huit patients (35%) avaient un décollement de rétine associée au MMU, 34 patients (42,5%) avaient un décollement séreux rétinien (DSR) et 10 patients (12%) avaient des pigments orange.

Parmi nos 80 patients, 8 cas (10%) avaient une extension extra-oculaire. Un seul cas (1,3%) avait des métastases systémiques au moment du diagnostic et 30 patients soit 37,5% ont développé des métastases secondaires. Le délai moyen d'apparition des métastases était de 50 mois avec des extrêmes de 1 à 210 mois ; 26% des cas (21 patients) ont développé des métastases à 5 ans et 34% des cas (27 patients) à 10 ans.

Dans notre étude, le stade T1N0M0 a été noté dans 21,3% des cas (17 patients), le stade T2N0M0 dans 20% des cas (16 patients), le stade T3N0M0 dans 25% des cas (20 patients), le stade T4N0M0 dans 32,5% des cas (26 patients) et le stade T4N0M1 a été noté dans un cas (1,3%).

Nous avons étudié le rapport entre les différentes caractéristiques cliniques des tumeurs dont l'évolution de la maladie s'est fait vers les métastases à distance. Parmi les facteurs de risque cliniques, nous avons établi une corrélation statistiquement significative entre les dimensions (taille $p=0,001$) et épaisseur ($p=10^{-3}$), la localisation ($p=0,01$), l'aspect anatomoclinique ($0,001$), la pigmentation du mélanome ($0,002$) et l'association à un décollement rétinien (10^{-3}) et la survenue de métastases (Tableau 1). Nous n'avons pas noté de corrélation significative entre l'hypertonie oculaire, le DSR, le pigment orange et la survenue de métastases.

Tableau 1: Répartition des métastases en fonction des facteurs de risque cliniques

FDR cliniques	Métastases	Pas de métastases	p
Taille tumorale	2	14	0,001*
PDG ≤10 mm	29	35	
PDG > 10mm			
Epaisseur tumorale			10 ⁻³ **
≤ 5 mm	2	23	
> 5 mm	29	26	
Localisation			0,01 *
Antérieure	4	4	
Equatoriale	9	5	
Papillaire	3	5	
Maculaire	4	13	
Périphérique	6	22	
Occupant tout le GO	5	0	
Aspect :			0,001 *
En dôme	9	34	
Infiltrant	2	3	
En bouton de chemise	10	9	
En champignon	5	3	
Occupant tout le GO	5	0	
Pigmentation:			0,002 *
Hyperpigmenté	20	15	
Hétérogène	9	33	
Achrome	2	1	
Décollement de rétine			10 ⁻³ **
Oui	19	9	
Non	12	40	

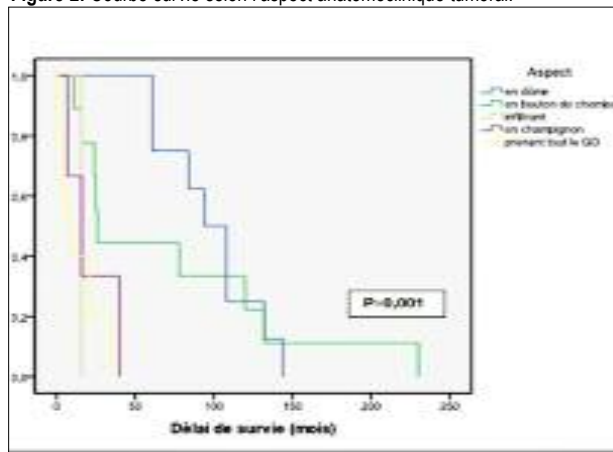
FDR : facteurs de risque, PGD : plus grand diamètre, GO : globe oculaire, P : seuil de signification,

* : statistiquement significatif, ** : statistiquement très significatif.

Dans notre étude, la survie était de 81% à 5 ans. Nous avons établi une corrélation significative entre l'hypertonie oculaire et ce taux ($p=0,02$). Les mélanomes de localisations ciliaires, papillaires et antérieures étaient de mauvais pronostic par rapport à la localisation maculaire ($p=0,022$).

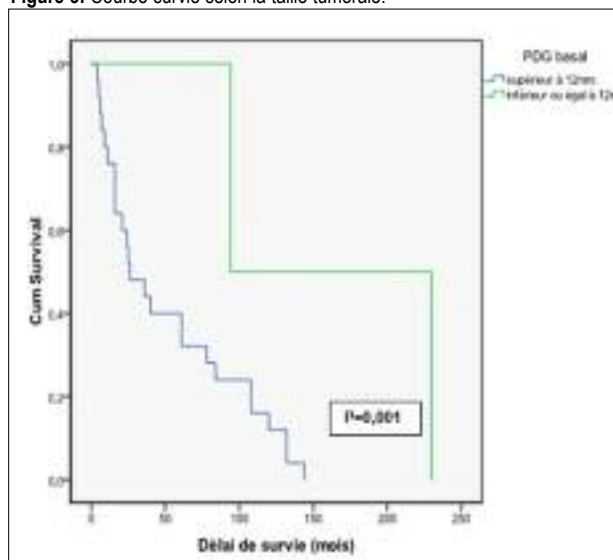
Le taux de survie à 5 ans était de 78% pour les formes en dôme alors qu'il était presque nul pour les aspects infiltrant et en champignon avec une différence significative ($p=0,001$) (figure 2).

Figure 2: Courbe survie selon l'aspect anatomoclinique tumoral.

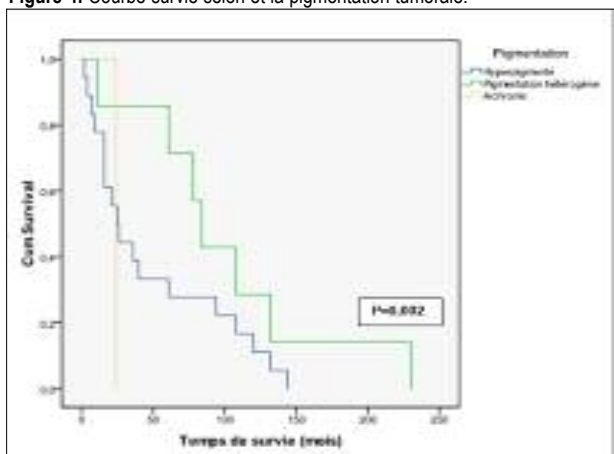
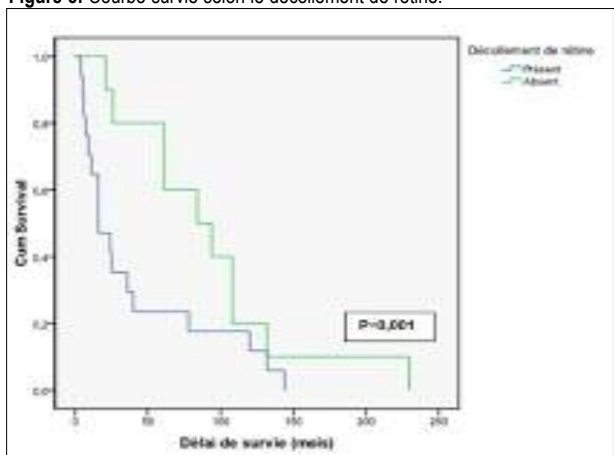


Dans notre série, la survie était de 40% pour le plus grand diamètre basal inférieur à 12mm alors qu'elle est passée à 2% en cas de PGD supérieur ou égal à 12mm avec une différence significative ($p=0,001$) (figure 3).

Figure 3: Courbe survie selon la taille tumorale.



Par ailleurs, L'épaisseur supérieure à 5mm était associée à un taux de survie de 45,5% contre 93% pour une épaisseur inférieure ou égale à 5mm. La différence était statistiquement très significative ($p=10^{-3}$). La survie à 5 ans était de 58% en cas de pigmentation hétérogène du MMU, de 29,4% en cas d'hyperpigmentation et presque nulle en cas de mélanome achrome avec une différence significative ($p=0,002$) (figure 4). Nous avons établi une relation statistiquement significative entre l'existence de décollement de rétine initial associé au MMU et la survie. Le taux de survie à 5 ans était de 23,52% en présence d'un décollement de rétine contre 80% en l'absence de décollement de rétine ($p=0,001$) (figure 5).

Figure 4: Courbe survie selon et la pigmentation tumorale.**Figure 5:** Courbe survie selon le décollement de rétine.

DISCUSSION

Le MMU est la tumeur intra-oculaire la plus fréquente de l'adulte. Les circonstances de découverte des mélanomes sont variables et dépendent de la localisation tumorale. Elles sont dominées par la BAV, rapportée dans 42% des cas dans notre étude. Rarement, les MMU sont de découverte fortuite est dans ce cas l'apanage des petites lésions et des localisations iriennes ou ciliaires [1].

La choroïde est la localisation la plus fréquente des MMU, dans environ 80 à 90% des cas, le corps ciliaire dans 10 à 15% des cas et l'iris dans 3 à 5% des cas et est le siège essentiellement de tumeurs bénignes [2]. Dans notre étude, les mélanomes étaient choroïdiens dans 90 % des cas. Nos résultats sont comparables avec ceux de la littérature.

Le pronostic des MMU est conditionné par l'apparition des métastases. Certains facteurs peuvent favoriser la survenue de métastases et doivent être identifiés. Il est bien établi que le pronostic des MMU est proportionnel aux dimensions tumorales qui représentent un facteur de risque majeur de métastases et de mauvais pronostic vital [3]. En effet, Shields et al [4] ont rapporté des taux de métastases à 5 ans de 6%, pour les petites tumeurs (épaisseur <

3mm), de 14%, pour les tumeurs de taille moyenne et de 35% pour les grandes tumeurs (épaisseur > 8mm). Desjardins et al [5], ont trouvé que la taille tumorale (PGD>13 mm) était un facteur de risque significatif pour les métastases et le taux de survie ($p=0,001$). Dans notre série, nous avons noté une relation significative entre le taux de survie à 5 ans et le plus grand diamètre basal (PGD) supérieur à 12mm ($p=0,001$) et l'épaisseur supérieure à 5 mm ($p=10^{-3}$). Nos résultats sont concordants avec la littérature.

La majorité des auteurs s'accordent sur le fait que les localisations équatoriales, antérieures et ciliaires des MMU sont des facteurs de mauvais pronostic vital [5,6]. En effet, la localisation équatoriale proche des veines vorticeuses, facilite la dissémination tumorale hémotogène. Isager et al [7] ont établi une corrélation significative entre la localisation ciliaire et le taux de survie ($p=0,001$), de même pour Gambelle [8] ($p=0,014$). Desjardins et al [5] ont montré une relation significative entre la localisation équatoriale et le taux de survie ($p<0,001$). Dans notre série, le taux de survie à 5 ans était de 80% pour la localisation maculaire et il était nul pour les localisations ciliaires, papillaires et antérieures ($p=0,015$). Nous expliquons le mauvais pronostic associé à la localisation papillaire par le risque de dissémination métastatique à distance en cas d'envahissement de la tête du nerf optique.

Par ailleurs, il est admis que l'aspect diffus et infiltrant du mélanome uvéal est de mauvais pronostic. En effet, l'extension extra-sclérale est fréquemment associée à la forme infiltrante et diffuse, où la composante extra-oculaire est souvent supérieure à la tumeur intra-oculaire [6]. Shield et al [9] ont noté plus de 24% de métastases en cas de mélanomes infiltrant et ont expliqué ce taux de métastase par la grande taille tumorale et l'atteinte du nerf optique fréquente dans ces formes. Dans notre série, nous avons établi une corrélation significative entre l'aspect du mélanome et le taux de survie ($p=0,001$). Les formes infiltrant et en champignon étaient de mauvais pronostic et ont été associées aux plus grands diamètres. Le décollement rétinien est considéré par certains auteurs comme un facteur de risque de métastases et de récurrences locales. Desjardins et al [5] ont rapporté de rares cas de récurrences oculaires à distance de la tumeur initiale en présence de décollement de rétine étendu. Ils ont expliqué ces récurrences par la possible migration de cellules tumorales sous la rétine décollée. En effet, le décollement rétinien est souvent associé à la grande taille tumorale, qui est un facteur de risque surajouté de mauvais pronostic. Kivela et al [10] ont noté une corrélation significative entre le décollement rétinien associée au MMU et le mauvais pronostic vital ($p=0,029$), ce qui est comparable à nos résultats.

Dans notre série, le taux de survie à 5 ans était de 23,52% en présence d'un décollement de rétine contre 80% en l'absence de décollement de rétine ($p=0,001$).

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des MMU, les taux de survie des patients n'ont pas changé depuis ces 30 dernières années [11]. Damato [12] estime que le décès survient dans plus de 50% des cas de MMC. Les métastases sont la principale cause de décès chez les patients de MMU [13]. Dans la littérature, le taux de survie varie de 86 à 65% à 5 ans. Dans notre étude, la survie à 5 ans était de 81%. Nos résultats sont comparables avec ceux de la littérature.

CONCLUSION

Les MMU représentent une pathologie rare mais grave mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel. Le pronostic vital est conditionné par l'apparition des métastases. Certains facteurs pronostiques cliniques

sont importants à connaître car ils renseignent sur le profil évolutif et le potentiel métastatique du mélanome et permettent d'adapter la prise en charge thérapeutique en fonction du profil clinique de chaque tumeur.

Conflits d'intérêts : Aucun

Références

1. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012; 119:1582-9.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, and al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U. S. *Cancer*. 2005;103:1000-7.
3. Lund RW. The Collaborative Ocular Melanoma Study, mortality by therapeutic approach, age and tumor size. *J Insur Med*. 2013;43:221-6.
4. Shields CL, Furuta M, Thangappan A. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:989-98.
5. Desjardins L, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Lerouic L, et al. Facteurs pronostiques du mélanome malin de l'uvée. *J Fr Ophtalmol*. 2006; 297:741-9.
6. D'Hermies F. Aspects macroscopiques et histopronostiques du mélanome malin choroïdien. *J Fr Ophtalmol*. 2007; 301:99-107.
7. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82:517-25.
8. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-9.
9. Gambrelle J, Kodjikian L, Rouberol F, et al. Mélanomes uvéaux impliquant le corps ciliaire. Analyse de la survie après protonthérapie ou bêta-curiothérapie par ruthénium-106. À propos de 106 cas. *J Fr Ophtalmol*. 2004; 27:40-7.
10. Kivela T, Eskelin S, Makitie T, and al. Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 :2085-93.
11. Papastefanou VP, Cohen VM. Uveal melanoma. *J Skin Cancer*. 2011; 11:57-74.
12. Damato BE, Coupland SE. Ocular melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2012; 26:137-44.
13. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, and al. Ocular melanoma: an overview of current status. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6:1230-44.