

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2025

Thèse N°058/25

**PROFIL MORPHOLOGIQUE, IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET MOLÉCULAIRE  
DES TUMEURS MALIGNES À DIFFÉRENCIATION MÉLANOCYTAIRE  
À LOCALISATION CUTANÉE**

expérience du service d'Anatomie pathologique à l'hôpital Militaire Moulay  
Ismail de Meknès  
(à propos de 09 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/02/2025

PAR

Mme. FILAH HAJAR

Née le 17 Février 1999 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tumeur maligne à différenciation mélanocytaire – Mélanome cutané  
Immunohistochimie – facteurs histopronostiques – Biologie moléculaire

JURY

M. FETOHY MOHAMED ..... PRÉSIDENT

Professeur d'Oncologie Médicale

M. SINAA MOHAMED ..... RAPPORTEUR

Professeur d'Anatomie pathologique

M. BAZINE AZIZ .....

Professeur d'Oncologie Médicale

M. CHERRAD TAOUFIK ..... } JUGES

Professeur de Traumatologie-orthopédie

M. TRAIBI AKRAM.....

Professeur de Chirurgie thoracique

# PLAN

## Sommaire

INTRODUCTION .....	20
1. Définition .....	21
2. Objectifs de l'étude .....	23
MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	24
I. Type d'étude, patients et matériels .....	25
1. Type et période d'étude : .....	25
2. Critères d'inclusion : .....	25
3. Critères d'exclusion : .....	25
4. Recueil des données : .....	26
5. Paramètres étudiés .....	26
6. Saisie et analyse des données recueillies .....	27
7. Limites de l'étude .....	27
8. Considérations éthiques : .....	27
II. Méthodes d'étude du prélèvement .....	27
1. Phase pré-analytique (réception et fixation) .....	27
2. Macroscopie .....	28
3. Microscopie .....	29
4. Immunohistochimie [8] .....	30

5. Biologie moléculaire .....	31
RESULTATS .....	32
I .Aspects épidémiologiques et caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs cutanées malignes à différenciation mélanocytaire .....	33
1. Sexe ratio .....	33
2. Age .....	33
3. Topographie .....	34
4. Forme clinique .....	35
5. Facteurs de risque .....	36
II .Profil morphologique microscopique et facteurs histopronostiques .....	37
1. Type histologique .....	37
2. Atypies cytonucléaires et pigmentation mélanique .....	39
3. Etat des marges d'exérèse .....	39
4. Indice de Breslow .....	39
5. Ulcération .....	40
6. TIL .....	41
7. Engainement péri nerveux et extension vasculaire .....	41
8. Niveau de Clark et Mihm .....	41
9. Indice mitotique .....	42

III. Profil immunohistochimique des tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire .....	42
1. Anticorps anti-PS100 .....	42
2. Anticorps anti-HMB45 .....	43
3. Anticorps anti-MelanA .....	43
IV. Profil moléculaire des tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire .....	43
DISCUSSION.....	44
I. Généralités.....	45
II Rappel histologique de la peau et du système mélanocytaire.....	45
III. Etiopathogénie .....	57
1. Carcinogénèse .....	57
2. Histogénèse du mélanome .....	77
IV. Epidémiologie des tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire .....	80
1. Incidence .....	80
2. Sexe .....	83
3. Age.....	84
4. Topographie .....	86
5. Facteurs de risque.....	87

V.ASPECTS CLINIQUES.....	97
1.Diagnostic positif.....	97
2.Dermatoscopie.....	99
VI .ETUDE ANATOMO–PATHOLOGIQUE.....	110
1. Types de prélèvement.....	111
2. Etude macroscopique.....	114
3.Etude microscopique.....	115
4.Sous–types histologiques de mélanome.....	118
5.Facteurs histopronostiques.....	137
6. Immunohistochimie.....	149
7.Biologie moléculaire.....	158
VII. Traitement.....	163
1.Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.....	165
2.Curage ganglionnaire total.....	166
3.Traitement chirurgical des sites métastatiques.....	167
4.Radiothérapie.....	167
5.Chimiothérapie.....	167
6.Immunothérapie.....	168
VIII. Dépistage et prévention.....	176
1. Prévention primaire.....	176

2. Prévention secondaire .....	177
CONCLUSION.....	179
RESUMES .....	182
ANNEXES .....	191
BIBLIOGRAPHIE .....	196

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des cas : selon le sexe .....	33
Figure 2: Répartition des cas selon la tranche d'âge .....	34
Figure 3: Répartition des cas en fonction de la topographie corporelle .....	35
Figure 4: Répartition des cas selon l'aspect clinique des lésions mélanocytaires .....	36
Figure 5: Répartition des cas selon les différents facteurs de risque de mélanome retrouvés .....	37
Figure 6: Répartition des cas en fonction des sous-types histologiques.....	37
Figure 7: Aspect microscopique d'un mélanome nodulaire , laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès .....	38
Figure 8: Aspect microscopique d'un mélanome cutané à extension superficielle , laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès .....	38
Figure 9: Aspect microscopique d'un mélanome acro-lentigineux , laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.....	38
Figure 10: Répartition des cas en fonction de l'indice de Breslow.....	40
Figure 11: Répartition des cas en fonction de la présence ou l'absence d'ulcération à l'examen microscopique .....	40
Figure 12: Répartition des cas en fonction de la présence d'engainement péri- nerveux et d'invasion vasculaire .....	41
Figure 13: Répartition des cas en fonction des niveaux de Clark et Mihm .....	42
Figure 14: Architecture de la peau .....	46

Figure 15:Voies de migration des cellules de la crête neurale du tronc et leurs dérivés pendant la période embryonnaire .....	50
Figure 16:Différenciation des mélanocytes à partir des cellules de la crête neurale .....	51
Figure 17: Dans le follicule pileux humain, les cellules souches mélanocytaires peuvent être identifiées non seulement dans la région du bulbe mais aussi sur la membrane basale de l'épiderme inter-folliculaire .....	52
Figure 18:Développement des mélanoblastes .....	53
Figure 19:Représentation des voies moléculaires impliquées dans le développement, la prolifération et la différenciation des mélanocytes. ....	54
Figure 20:Mélanogenèse et transfert vers les kératinocytes .....	56
Figure 21:Organisation de l'épiderme et unité mélanique épidermique .....	56
Figure 22:Localisation du gène BRAF sur le bras long du chromosome 7 .....	59
Figure 23:Différents acteurs impliqués dans la voie de signalisation MAPK-ERK .....	60
Figure 24:Types de variantes BRAF détectées dans le mélanome tels que rapportés dans la base de données COSMIC.....	61
Figure 25:Variantes pathogéniques faux-sens de BRAF détectées dans le mélanome et leur fréquence .....	62
Figure 26:Représentation schématique des voies de signalisation NRAS WT versus NRAS mut.....	64
Figure 27:La voie de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-AKT-mammalian target of rapamycin (mTOR) .....	65

Figure 28:Rôles des complexes mTORC 1 et mTORC2 dans la régulation de la croissance cellulaire, du cycle cellulaire et de l'apoptose .....	66
Figure 29:Structure du récepteur tyrosine kinase c-KIT. ....	67
Figure 30:Voies de signalisation médiées par C-Kit.....	68
Figure 31:Implications des protéines codées par le gène CDKN2A dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose .....	70
Figure 32:Mécanismes des mutations du promoteur TERT dans l'apparition, le développement du mélanome .....	71
Figure 33:Distribution des mutations activatrices dans les différents sous-types de mélanome .....	74
Figure 34:Les altérations génomiques des sous-types de mélanome définis par l'exposition aux UV. ....	75
Figure 35:Classification histologique et événements cellulaires et moléculaires .....	78
Figure 36:Étapes du développement d'un mélanome.....	79
Figure 37:Carte montrant les taux d'incidence standardisés selon l'âge (TAS) estimés pour le mélanome cutané dans le monde en 2020, tous sexes confondus, y compris tous âges confondus .....	81
Figure 38:Moyennes d'âges de diagnostic du mélanome cutané selon les différentes séries de littérature .....	85
Figure 39:Naevus congénital géant .....	90
Figure 40:coupe histologique d'un naevus dysplasique jonctionnel avec une zone focale de mélanome in situ .....	91

Figure 41:La classification de Fitzpatrick des phototypes de peau .....	94
Figure 42:Règle ABCDE pour le diagnostic du mélanome cutané.....	97
Figure 43:Le concept du vilain petit canard .....	99
Figure 44:Dermoscopie non polarisée : (a) La lumière incidente en présence de fluide d'interface pénètre dans les couches superficielles de la peau. (b) Peau normale montrant un motif réticulaire brun clair (×10) .....	100
Figure 45:Caractéristiques dermoscopiques courantes du mélanome cutané .....	103
Figure 46:Pseudopodes distribués de manière irrégulière à la périphérie d'un mélanome .....	103
Figure 47:lésion pigmentée mélanocytaire hétérogène avec nodule ulcéré [206] .....	104
Figure 48:Motif à plusieurs composants évocateur de mélanome .....	104
Figure 49:Aspect en MCR du mélanome :cellules pagétoïdes rondes dans l'épiderme ,papilles non marginées et cellules atypiques à la jonction dermo- hypodermique.....	109
Figure 50:Image illustrant les différents constituants d'un MCR. ....	110
Figure 51:Biopsie excisionnelle d'une lésion mélanocytaire suspecte .....	112
Figure 52:biopsie au punch .....	112
Figure 53:Procédure du ganglion sentinelle.....	114
Figure 54:Mélanome superficiel à propagation diffuse avec des mélanocytes atypiques répartis de manière aléatoire, présents sous forme de cellules individuelles et de nids à tous les niveaux de l'épiderme.....	120

Figure 55: Des cellules pagétoïdes abondantes sont présentes à tous les niveaux de l'épiderme dans un mélanome SSM ..... 121

Figure 56: Mélanome SSM présentant des critères de régression ..... 121

Figure 57: Aspect clinique d'un mélanome nodulaire ..... 123

Figure 58: Prolifération mélanocytaire au sein d'un mélanome nodulaire.....124

Figure 59: Image histologique montrant les caractéristiques microscopiques du mélanome nodulaire. La croissance est verticale, avec une propagation latérale limitée à moins de 3 crêtes réticulaires ..... 124

Figure 60: Aspect microscopique d'un mélanome nodulaire, laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès ..... 125

Figure 61: Aspect histopathologique d'un mélanome lentigineux malin ou de Dubreuilh : L'épiderme est atrophié, les mélanocytes atypiques sont situés à la base et le derme superficiel présente une élastose solaire marquée ..... 127

Figure 62: Mélanome du lentigo malin avec micro-invasion, caractérisé par de petits amas de mélanocytes atypiques présentant des noyaux hyperchromatiques dans le derme superficiel, situés sous une composante jonctionnelle prédominante avec une atteinte périfolliculaire ..... 128

Figure 63: (A) ALM débutant, (B) ALM développé, (C) ALM au stade avancé ulcéré ..... 130

Figure 64: Aspect microscopique d'un mélanome acral lentigineux, laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès..... 131

Figure 65: Mélanome unguéal..... 132

Figure 66: (a et b) : Aspects cliniques du mélanome desmoplastique ..... 133

Figure 67:Aspect microscopique d'un mélanome desmoplastique, laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.....	134
Figure 68:Résumé des aspects cliniques et histopathologiques des sous-types de mélanome cutané .....	136
Figure 69:Épaisseur maximale d'un mélanome cutané mesurée par une règle micrométrique. ....	138
Figure 70:Illustration schématique de la peau montrant les différents niveaux d'invasion de Clark. ....	140
Figure 71:Différentes configurations des TIL au sein du mélanome .....	142
Figure 72:Stades du mélanome cutané selon l'AJCC –8e édition .....	148
Figure 73:Survie spécifique à 5 et 10 ans en fonction du stade du mélanome selon la 8ème édition de l'AJCC .....	149
Figure 74:Aspect microscopique d'un immunomarquage positif par HMB45. Laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès .....	151
Figure 75:La coloration immunohistochimique HMB45 de la lésion démontre une forte positivité dans les composantes intra-épidermiques, jonctionnelles et dermiques de la lésion, compatible avec un manque de maturation des cellules mélanocytaire.....	152
Figure 76:Amas de cellules épithéloïdes atypiques au sein d'un ganglion présentant un marquage important pour HMB 45 compatible avec une métastase ganglionnaire d'un mélanome .....	152

Figure 77:Image microscopique d'un mélanome primaire montrant un marquage positif pour Melan A.....	153
Figure 78:Aspect microscopique d'un immunomarquage positif par Melan-A. laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès .....	154
Figure 79:Image microscopique d'un mélanome montrant un marquage positif pour S100 .....	156
Figure 80:Illustration des principaux marqueurs de différenciation mélanocytaire .....	158
Figure 81:Classification génétique du Cancer Genome Atlas Network des mélanomes cutanés.....	160
Figure 82:Classification moléculaire de l'OMS des mélanomes et lésions précancéreuses .....	162
Figure 83:Exemples de marges d'excision : (a) planification d'une excision de 1cm (b) diverses options pour exciser une lésion de 2cm (c)la profondeur de l'excision s'étend jusqu'au fascia musculaire sans l'inclure .....	166
Figure 84:Arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de mélanome cutané.....	175

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des cas en fonction du profil immunohistochimique .....	43
Tableau 2: Les principales mutations génétiques associées au développement et à la progression du mélanome, classées selon différentes voies métabolique	76
Tableau 3: Incidence du mélanome dans différentes régions du monde.....	81
Tableau 4: Fréquence du mélanome d'après les différentes séries de littérature .....	82
Tableau 5: Sexe ratio du mélanome selon les différentes séries de littérature ..	84
Tableau 6: Facteurs de risque du mélanome .....	87
Tableau 7: Type de peau Fitzpatrick selon le phénotype et l'exposition au soleil. Adapté de Freedberg et al et de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie .....	93
Tableau 8: Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané d'après une méta analyse de Gandini et al .....	95
Tableau 9: Différents motifs dermoscopiques d'une lésion mélanomateuse..	102
Tableau 10: Tableau regroupant l'ensemble des algorithmes utilisés pour le diagnostic dermoscopique des lésions mélanocytaires .....	105
Tableau 11: Pourcentage du mélanome SSM dans les différentes séries de la littérature.....	122
Tableau 12: Fréquence du mélanome nodulaire selon les différentes séries de la littérature.....	125
Tableau 13: Fréquence du mélanome de Dubreuilh selon les différentes séries de la littérature .....	129

Tableau 14:Pourcentage du mélanome acral dans les différentes séries de la littérature.....	131
Tableau 15:Taux de survie globale à 5ans en fonction de l'indice de Breslow [253] .....	138
Tableau 16:Catégorie T du mélanome cutané selon la 8é édition de l'AJCC...	145
Tableau 17:Classification N des ganglions lymphatiques régionaux pour le mélanome selon la 8e édition de l'AJCC .....	146
Tableau 18:Classification M des métastases à distance du mélanome selon la 8e édition de l'AJCC .....	147
Tableau 19:Taux de mélanomes cutanés avec mutation BRAF et NRAS.....	163
Tableau 20:Stratégies thérapeutiques en fonction du stade de mélanome cutané .....	164
Tableau 21:Marges de sécurité en fonction de l'épaisseur du mélanome cutané .....	165

## LISTE DES ABREVIATIONS

- Ac : Anticorps
- Ac anti-PS100 : Anticorps anti-protéine S100
- ADN : acide désoxy-ribo-nucléique
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- ALM : Mélanome acro-lentigineux
- ARID 2 : AT-rich Interactive Domain-containing Protein 2
- CD : Cluster de différenciation
- CDKN2A : Cyclin-Dependant Kinase Inhibitor 2A
- CGH : Hybridation Génomique Comparative
- CHU : Centre hospitalier universitaire
- COSMIC : Catalogue of Somatic Mutation in Cancer
- CSD : Chronic Sun Damage
- EDNRB : Endothelin Receptor Type B
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- ETS : E-Twenty-Six
- FDA : U.S Food and Drug Administration
- FISH : Fluorescent In Situ Hybridation
- FOX D3 : Forkhead Box D3
- GAP : Protéine Activatrice de la GTPase
- GEP : Profilage de l'expression Génique

- GP100 : Glycoprotéine 100
- GS : Ganglion Sentinelle
- GTP : Guanosine Triphosphate
- HE : Hématéine Éosine
- HMB 45 : Human Melanoma Black 45
- IHC : Immunohistochimie
- ICP : Inhibiteur de Checkpoint
- IFN : Interféron
- IL : Interleukine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- JCR : Registre Jordanien du Cancer
- JDE : Jonction dermo-épidermique
- LDH : Lactate Déshydrogénase
- LN : Lymph Node
- LMM : Mélanome Lentigineux Malin ou de Dubreuilh
- MAL : Mélanome Acro-Lentigineux
- MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
- MART-1 : Melanoma Antigen Recognized by T-Cells-1
- MC1R : Récepteur de la Mélanocortine
- MCR : Microscopie Confocale par Résonance
- MDMD2 : Mouse Double Minute 2
- MITF : Microphthalmia Transcription Factor

- MMPNST : Tumeur Maligne de la Gaine des Nerfs Périphériques
- MSC : Cellule Souche Mélanocytaire
- MSH : Melanocyte Stimulating Hormone
- MTOR : Mammalian Target of Rapamycin
- NCC : Cellules de la Crête Neurale
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NF1 : Neurofibromatose de Type 1
- NM : Mélanome Nodulaire
- NER : Système de Réparation par Excision de Nucléocytes
- NGS : Séquençage de Nouvelle Génération
- NK : Natural killer
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAX3 : Paired Box Gene 3
- PDK 1 : 3-Phosphoinositide-Dependant Protein Kinase 1
- pRB : Retinoblastoma Protein
- PIP 2 : Phosphatidylinositol-4,5-Biphosphate
- PIP 3 : Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphate
- PI3K : Phosphatidylinositol-3-Kinase
- PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog
- RAPTOR : Regulatory-Associated Protein of MTOR
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RGP : Radial Growth Phase

- RICTOR : Rapamycin Insensitive Companion of MTOR
- RTK : Récepteur Tyrosine Kinase
- RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
- SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results
- SNC : Système Nerveux Central
- SOX 10 : SRY Related HMG BOX10
- SSM : Mélanome à Propagation Superficielle
- T : Tumor
- TERT : Telomerase Reverse Transcriptase
- Til : Lymphocyte Infiltrant les tumeurs
- Tm : Tumeur
- T-VEC : Talimogene Laherparepvec
- Tyr : Tyrosinases
- Tyrp1 : Protéine Apparentée à la Tyrosinase 1
- UV : Ultra-Violets
- UEM : Unité épidermique de mélanisation
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- VGP : Vertical Growth Phase
- WT : Wild Type
- XP : Xeroderma Pigmentosum

# INTRODUCTION

## 1. Définition

Les néoplasmes mélanocytaires constituent une entité lésionnelle variée englobant aussi bien des lésions bénignes, appelées nævus mélanocytaires, que des lésions malignes, appelées mélanomes. Tous proviennent des mélanocytes, des cellules productrices de pigment mélanique dérivées de la crête neurale qui, au cours du développement, colonisent la peau, l'œil et, dans une moindre mesure, une large gamme d'autres tissus dans le corps. Les mélanocytes présents à ces différents sites peuvent donner naissance à divers types de mélanomes que ce soit sur le plan morphologique, immunohistochimique ou encore moléculaire.

[1]

Notre étude s'intéresse essentiellement au mélanome cutané, une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes présents dans la couche basale de l'épiderme.[2] Il constitue la principale cause de décès parmi les cancers de la peau et son incidence ne cesse d'augmenter. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) rapporte qu'il s'agit du cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes et du sixième chez les femmes, avec environ 325 000 nouveaux cas dans le monde en 2020. Bien qu'il ne représente que 10 % des cancers de la peau, il est responsable de plus de 90 % des décès par les tumeurs cutanées. [3] Au Maroc, le mélanome cutané s'est avéré être le 25ème cancer le plus courant, avec 248 nouveaux cas en 2020.[4]

Plusieurs facteurs de risque majeurs environnementaux et génétiques ont été impliqués dans la genèse du mélanome notamment l'exposition aux rayons

UV solaires, le phototype claire, le syndrome des nævus dysplasiques et les antécédents familiaux de mélanome qui font actuellement l'objet de recherches approfondies.[5]

Dans la quatrième édition de la classification 2018 de l'OMS des tumeurs cutanées [6], les mélanomes sont classés en fonction du degré d'exposition au soleil . Cela inclut les mélanomes avec un faible degré de dommages solaires cumulés, tels que le mélanome à propagation superficielle (SSM), et ceux avec un degré élevé de dommages solaires cumulés, tels que le mélanome malin lentigo (LMM) et le mélanome desmoplastique.

Bien que le diagnostic du mélanome cutané puisse être suspecté cliniquement grâce à une analyse dermatoscopique minutieuse , l'étude histologique demeure la véritable clé du diagnostic permettant d'une part ,la confirmation de la nature mélanocytaire maligne de la lésion et d'autre part une évaluation des facteurs pronostiques tels que la présence d'ulcération, l'épaisseur de Breslow, le niveau de Clark, le taux mitotique, l'invasion lympho-vasculaire, les microsatellites, le neurotropisme, les lymphocytes infiltrant la tumeur et la régression tumorale. De tous ces facteurs, seules l'épaisseur de Breslow et l'ulcération sont incluses dans la classification la plus récente de l'American Joint Committee on Cancer[7].

Un complément immunohistochimique se basant sur la mise en évidence des marqueurs de différenciation mélanocytaire peut se révéler nécessaire afin de mieux orienter le raisonnement du pathologiste lorsque l'étude histopathologique n'est pas concluante. Sans oublier l'engouement croissant de

la recherche scientifique pour l'étude moléculaire qui permet actuellement d'établir le phénotype génétique de la tumeur et ainsi de mieux apprécier son potentiel évolutif et sa sensibilité à un traitement spécifique dans le cadre de la thérapie ciblée.

## **2.Objectifs de l'étude**

L'objectif de ce travail est de fournir une analyse détaillée des différents aspects histopathologiques des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire de localisation cutanée ainsi que de mettre en évidence les outils immunohistochimiques et moléculaires développés afin de mieux caractériser ces tumeurs et par conséquent , orienter le choix de l'arsenal thérapeutique de façon adéquate et efficace. De plus , ce travail va permettre de passer en revue les multiples mécanismes physiopathologiques aboutissant à l'apparition du mélanome et de rapporter les actualités en ce qui concerne les différentes classifications et recommandations de la littérature .

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## **I.Type d'étude, patients et matériels**

### **1.Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 9 cas de tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire adressées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, durant une période de 3 ans (Janvier 2021-Décembre 2023).

### **2. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans l'étude tout cas avéré de mélanome cutané confirmé par une étude anatomopathologique documentée au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail rentrant dans l'intervalle temporaire que nous avons adopté avec plus ou moins un complément immunohistochimique ou moléculaire.

### **3. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude les :

Lésions mélanocytaires bénignes: Nævus bleu, nævus congénital, nævus atypique, nævus de Spitz...

Lésions pigmentées non mélanocytaires :Carcinome basocellulaire pigmenté ,

Mélanomes unguéaux , uvéaux et muqueux .

Les dossiers inexploitable par manque d'informations.

9 cas ont été alors inclus

#### **4. Recueil des données :**

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers des patients aux archives du service d'anatomie pathologique au niveau de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

#### **5. Paramètres étudiés**

Nous avons recueilli pour chaque patient l'ensemble des données suivantes grâce à une fiche d'exploitation (Annexe I) élaborée en utilisant le logiciel Google Forms :

- Date du prélèvement
- Des données épidémiologique : l'âge, le sexe, phototype
- Des données cliniques : ATCD et circonstances de découverte ; aspect clinique et siège de la lésion ; atteinte ganglionnaire clinique ;
- Des données de l'étude anatomopathologique comportant les recueil des :

- Caractéristiques microscopiques : Type de prélèvement, architecture, Type et taille cellulaire, Atypies cyto-nucléaires ; présence de pigment mélanique, critères histopronostiques (Type histologique, ulcération Epaisseur Breslow, Niveau d'invasion Clark et Mihm, Classification TNM, Foyers de nécrose, Zones de régression ; Index mitotique ; Marges d'exérèse, Emboles vasculaires ; Engainement péri-nerveux, Lymphocytes intra-tumoraux)

- Caractéristiques immunohistochimiques : expression des anticorps (Ac anti-PS100 ; Ac anti-MelanA ; Ac anti-HMB45 )
- Caractéristiques moléculaires : Recherche de mutation BRAF.

## **6.Saisie et analyse des données recueillies**

Les données ont été saisies et traitées par OFFICE EXCEL, permettant l'analyse statistique descriptive de notre échantillon d'étude dont les résultats seront confrontés à ceux de la littérature ultérieurement.

La saisie des textes a été faite sur Logiciel Microsoft Office Word 2020.

## **7.Limites de l'étude**

Des bons d'examens reçus ne contenaient pas certaines informations importantes.

## **8.Considérations éthiques :**

L'étude a répondu conformément aux recommandations éthiques, selon la déclaration d'Helsinki, puisque les données ont été recueillies de façon anonyme.

# **II.Méthodes d'étude du prélèvement**

## **1.Phase pré-analytique (réception et fixation)**

Un circuit standard est traversé par les prélèvements tissulaires reçus au sein du service d'anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès pour permettre une étude histologique ou immunohistochimique des tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire .

Ainsi , au cours de phase pré-analytique , les différents prélèvements (biopsies, pièces opératoires) sont soumis à des procédés régulés pour garantir la qualité de leur analyse :

Tout d'abord, une fixation au formol tamponné à 10%.est préconisée pour une durée minimale de 6 heures pour les biopsies et jusqu'à 48h pour les pièces opératoires, en utilisant un volume de fixateur suffisant. Il est également nécessaire de respecter la proportion du volume du fixateur sur la quantité du tissu.

Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 4 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres .L'utilisation d'une paraffine à point de fusion bas (inférieur à 60°C) est recommandée. Ce processus standardisé garantit la qualité et la reproductibilité des analyses effectuées.

## **2.Macroscopie**

La gestion macroscopique des prélèvements au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologiques varie selon le type de prélèvement :

Pour les biopsies :

- ✓ Comptage et localisation : Chaque biopsie est comptée et sa topographie est notée.
- ✓ Mesure : Le diamètre des biopsies est mesuré avec précision.
- ✓ Inclusion : Les biopsies sont intégralement incluses , permettant une analyse en plusieurs niveaux pour examiner toute la lésion.

Pour les pièces d'exérèse :

- ✓ Mesures initiales : La pièce d'exérèse, la tumeur et les marges de sécurité sont mesurées.
- ✓ Ouverture : La pièce est ensuite ouverte longitudinalement.
- ✓ Analyse de la tumeur : Les caractéristiques macroscopiques de la tumeur sont étudiées, incluant : sa localisation, sa taille et sa consistance. La présence éventuelle de remaniements hémorragiques, son aspect, qu'il soit bourgeonnant ou ulcéré, la distance entre la tumeur et les marges d'exérèse chirurgicale.
- ✓ Sélection des zones pour étude microscopique : Une cartographie macroscopique permet d'identifier les régions d'intérêt à prélever pour l'analyse histologique détaillée.

Ce protocole garantit une standardisation des étapes essentielles à l'analyse morphologique et pronostique des lésions.

### **3. Microscopie**

Le tissu est coloré à l'aide de divers colorants : les colorants basiques comme l'hématoxyline, qui teinte les noyaux en bleu ou en noir, et les colorants acides comme l'éosine, qui colore le cytoplasme en rose ou rouge. Le safran est utilisé pour colorer les fibres conjonctives en jaune. Ensuite, l'examen morphologique en microscopie optique nous permet de poser un diagnostic précis des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire et de les classer selon la classification histologique de l'OMS de 2018 pour la peau. De plus, cette

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
analyse microscopique permet, entre autres, de détecter la présence de pigments  
mélaniques et d'identifier des facteurs histopronostiques, tels que le type  
histologique, l'état des marges d'exérèse, ainsi que la présence d'embolies  
vasculaires, d'engainement péri-nerveux et de lymphocytes intra-tumoraux.

#### **4.Immunohistochimie [8]**

Parfois, la nature mélanocytaire de la lésion n'est pas certaine, les cellules  
mélanocytaires pouvant prendre de nombreux aspects morphologiques  
L'immunohistochimie est d'une grande aide.

Différents anticorps sont utilisés. On distingue, d'une part, des marqueurs  
de différenciation mélanocytaire, destinés avant tout au diagnostic différentiel  
pour prouver que la lésion est bien d'origine mélanocytaire, notamment en cas  
de lésion achromique (protéine S100, Melan-A, HMB45, SOX10) et, d'autre part,  
des marqueurs aidant à évaluer le potentiel évolutif de la lésion ( p16, Ki-67).  
Dans une problématique de diagnostic différentiel comme pour étayer la  
malignité ou la bénignité d'une lésion mélanocytaire, il ne faut jamais se limiter  
à un seul anticorps mais en utiliser plusieurs et les interpréter en fonction de  
l'aspect morphologique de la lésion. Un chromogène rouge est à privilégier en  
cas de lésion pigmentée.

Dans notre travail, l'étude immunohistochimique consistait à rechercher  
l'expression tumorale de marqueurs de la différenciation mélanocytaire, à savoir  
la PS100, Melan-A et HMB45, dans une perspective diagnostique.

L'expression de ces protéines recherchées peut être testée sur biopsie ou pièce opératoire, sur la tumeur principale, le site métastatique ou lors d'une récurrence.

### **5. Biologie moléculaire**

Les différents prélèvements ayant nécessité un complément de biologie moléculaire ont été adressés à titre externe vu sa non disponibilité au sein des laboratoires de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

# RESULTATS

# I. Aspects épidémiologiques et caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs cutanées malignes à différenciation mélanocytaire

## 1. Sexe ratio

Sur 9 cas de mélanome cutané, 5 cas étaient de sexe masculin soit 55 % et 4 étaient de sexe féminin soit 45% avec un sexe ratio H/F de 1,2. (Figure 1)

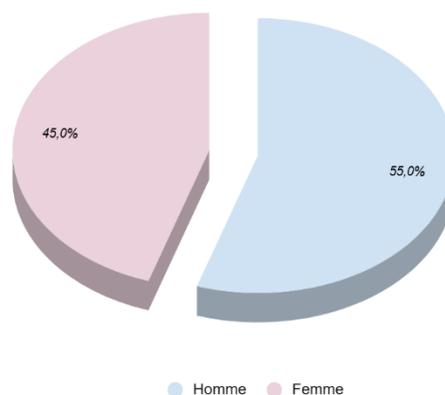
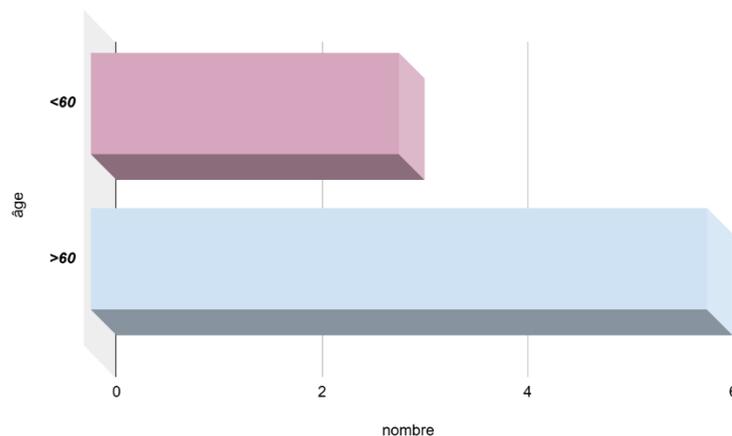


Figure 1: Répartition des cas : selon le sexe

## 2. Age

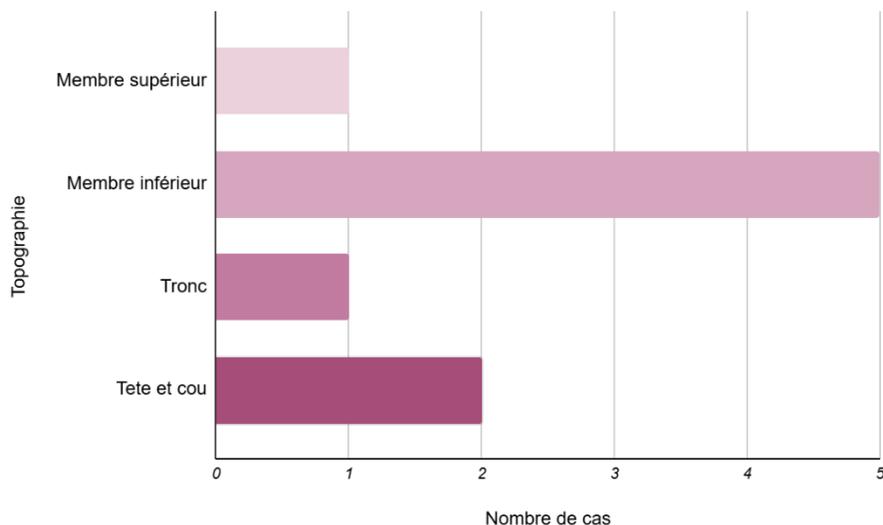
Dans notre série, la moyenne d'âge de survenue des mélanomes cutanés était de 61.8 ans, avec des extrêmes allant de 32 à 75 ans. On note que la tranche d'âge la plus concernée représentant 47 % des cas, était celle comprise entre 61 et 68 ans. (Figure 2)



**Figure 2: Répartition des cas selon la tranche d'âge**

### **3. Topographie**

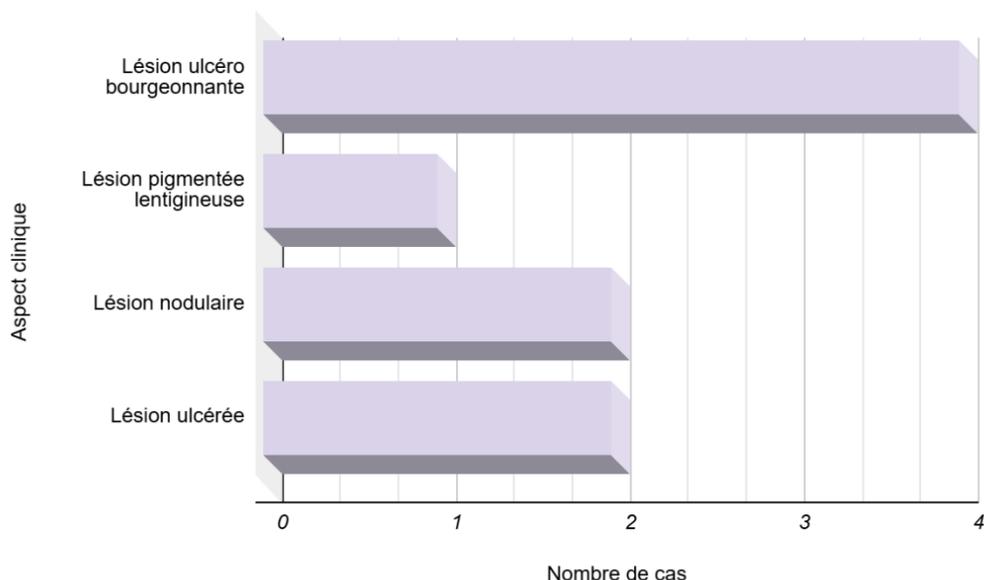
Le maximum des cas de mélanome dans notre série siégeait au niveau du membre inférieur avec 5 cas soit 56% . 2 cas ont été retrouvés au niveau du tronc et le reste était uniformément réparti entre le membre supérieur et la région de la tête et du cou. (Figure 3)



**Figure 3: Répartition des cas en fonction de la topographie corporelle**

#### **4. Forme clinique**

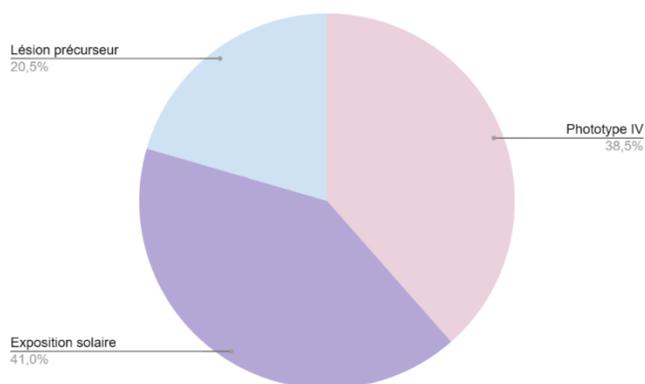
Les lésions retrouvées dans notre série revêtaient différents aspects avec une prédominance clinique du profil ulcéro-bourgeonnant qui a été retrouvé chez 4 patients ; ensuite les lésions d'allure nodulaire chez 2 patients et de façon égale les lésions ulcérées. Enfin ; moins fréquemment, un seul cas de mélanome cutané s'est présenté sous forme d'une papule pigmentée. (Figure 4)



**Figure 4: Répartition des cas selon l'aspect clinique des lésions mélanocytaires**

### **5. Facteurs de risque**

Parmi les facteurs de risque documentés chez nos patients nous avons retrouvé que 38.5% présentaient un phototype IV tandis que chez 41% une notion d'exposition solaire était rapportée et enfin 20.5% présentaient une lésion précurseur à type de naevus dysplasique. (Figure 5)

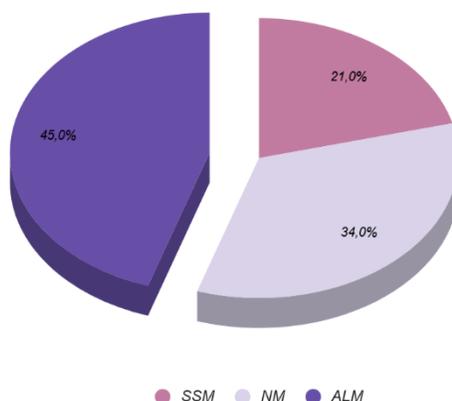


**Figure 5: Répartition des cas selon les différents facteurs de risque de mélanome retrouvés**

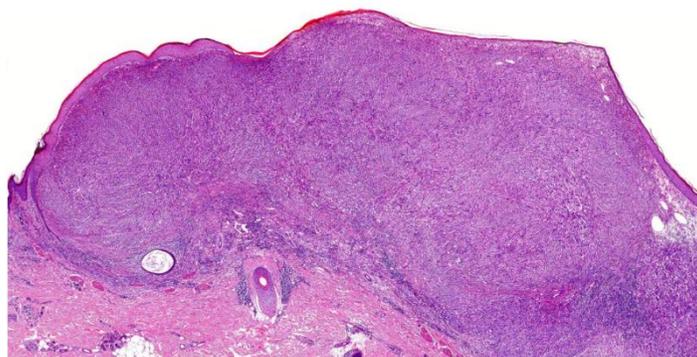
## II .Profil morphologique microscopique et facteurs histopronostiques

### 1.Type histologique

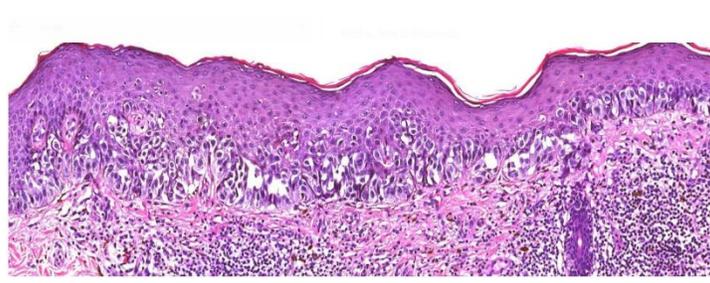
Dans notre série de mélanomes cutanés, les différents types histologiques étaient répartis comme suit : 3 cas de mélanomes nodulaires (NM) soit 34%, 4 cas de mélanomes acro-lentigineux (ALM) (45%) et 2 cas de mélanome SSM (21%). Aucun cas de mélanome de Dubreuilh n'a été rapporté .(Figure 6) .



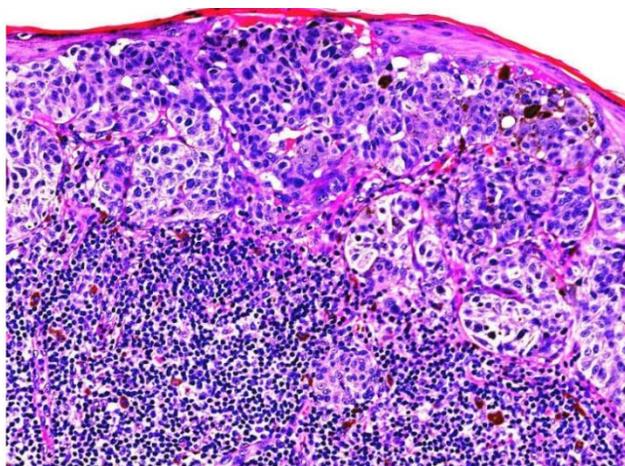
**Figure 6: Répartition des cas en fonction des sous-types histologiques**



**Figure 7:Aspect microscopique d'un mélanome nodulaire , laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès**



**Figure 8:Aspect microscopique d'un mélanome cutané à extension superficielle , laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès**



**Figure 9:Aspect microscopique d'un mélanome acro-lentigineux , laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès**

## **2. Atypies cytonucléaires et pigmentation mélanique**

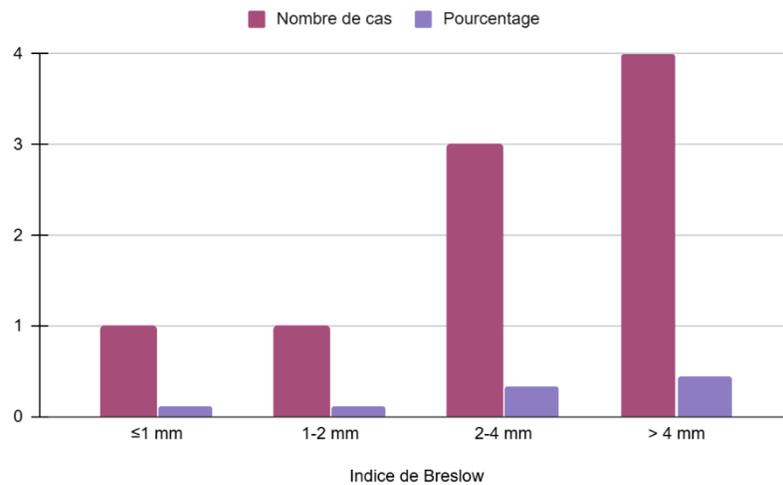
Les atypies cyto-nucléaires ont été retrouvées chez tous nos patients chez qui l'étude microscopique des différents prélèvements étudiés parlaient de cytoplasmes abondants et pigmentés avec des noyaux volumineux hyperchromes et nucléolés présentant de multiples figures mitotiques.

## **3 Etat des marges d'exérèse**

Dans notre série de mélanome cutané, les marges d'exérèses étaient rapportées dans tous les comptes rendus anatomo-pathologiques. Elles étaient saines dans 7 cas soit 78% et tumorales dans 2 cas soit 22%.

## **4 Indice de Breslow**

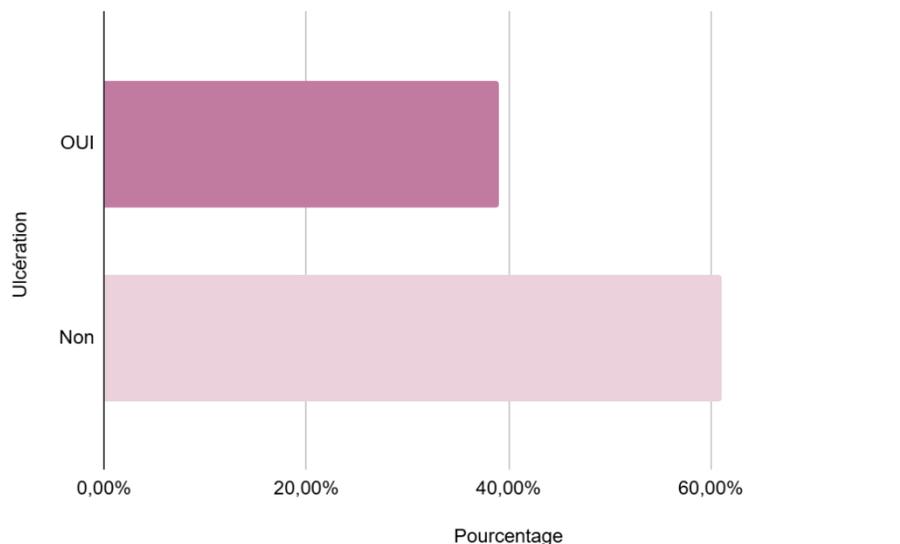
L'indice de Breslow moyen était de 7.84 mm avec des épaisseurs variant entre  $\leq 1$  mm et 39 mm. 45 % des patients avaient un indice de Breslow  $> 4$  mm tandis que 33% présentaient une épaisseur entre 2 mm et 4 mm. Le reste des patients avaient un indice de Breslow de moins de 2mm, ce qui représente 22% des cas. (Figure 10)



**Figure 10: Répartition des cas en fonction de l'indice de Breslow**

## **5 .Ulcération**

L'ulcération à l'examen microscopique a été retrouvée dans 39% des cas et était absente chez le reste .(Figure 11)



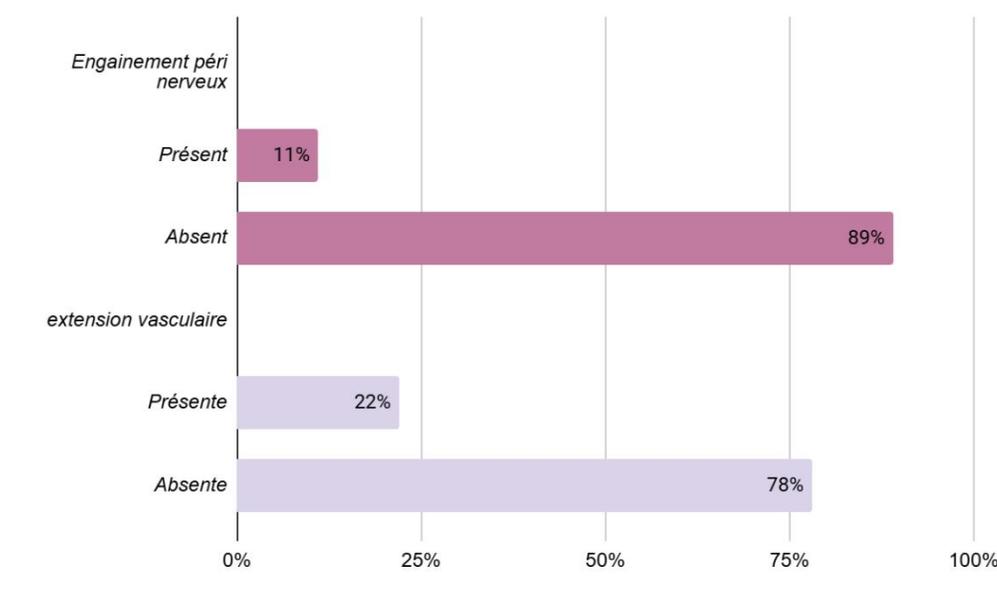
**Figure 11: Répartition des cas en fonction de la présence ou l'absence d'ulcération à l'examen microscopique**

## 6.TIL

Les lymphocytes intra-tumoraux (TIL) ont été retrouvés dans 2 cas de mélanomes cutanés

## 7.Engainement péri nerveux et extension vasculaire

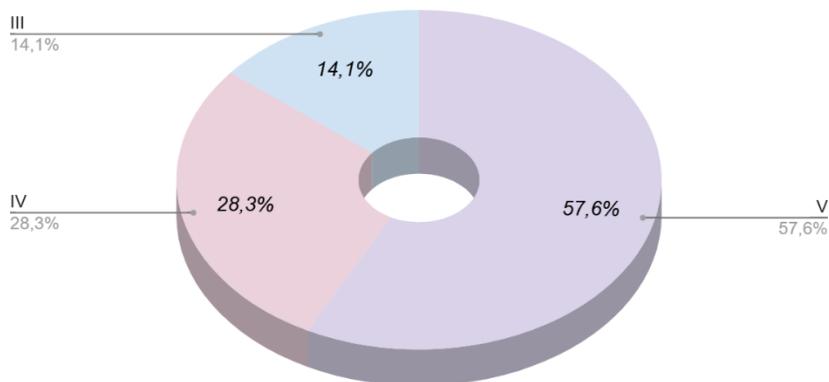
L'engainement péri-nerveux était présent chez 1 patient , alors que l'extension vasculaire a été trouvée chez 2 autres . (Figure 12)



**Figure 12:Répartition des cas en fonction de la présence d'engainement péri-nerveux et d'invasion vasculaire**

## 8.Niveau de Clark et Mihm

Dans notre étude, le niveau de Clark et Mihm n'a été précisé que dans 7 cas de mélanome cutané. Ainsi, 4 patients soit 57 % présentaient un niveau de Clark à V, suivi du niveau de Clark IV avec 2 cas soit 28% et enfin 1 patient présentait un niveau de Clark à III soit 14 %. (Figure 13)



**Figure 13: Répartition des cas en fonction des niveaux de Clark et Mihm**

### **9. Indice mitotique**

L'indice mitotique dans notre série de mélanomes cutanés était en moyenne 4.29 mitoses/10 CFG, variant entre 2 et 10 mitoses/10 CFG.

## **III. Profil immunohistochimique des tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire**

Une coloration immunohistochimique a été réalisée chez 3 cas en utilisant au moins deux marqueurs mélaniques à savoir . HMB45, MelanA et protéine s-100 .

### **1. Anticorps anti-PS100**

Dans notre étude IHC, l'expression nucléaire et cytoplasmique de l'Ac anti-PS100 a été recherchée dans 1 cas de mélanome cutané étudié.

## **2. Anticorps anti-HMB45**

L'expression cytoplasmique de l'Ac anti-HMB45 a été recherchée dans 2 cas.

## **3. Anticorps anti-MelanA**

L'expression cytoplasmique de l'Ac anti-MelanA a été recherchée dans 3 cas soit 45% des mélanomes cutanés.

**Tableau 1: Répartition des cas en fonction du profil immunohistochimique**

<b>Profil immunohistochimique</b>	<b>Nombre de cas</b>
<u>Anticorps anti-PS100</u>	1
<u>Anticorps anti-HMB45</u>	2
<u>Anticorps anti-MelanA</u>	3

## **IV. Profil moléculaire des tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaire**

1 seul cas de mélanome a nécessité le recours à la biologie moléculaire avec recherche d'une mutation BRAF, adressé à titre externe vu la non disponibilité au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

# DISCUSSION

## **I. Généralités**

Le mélanome est une prolifération tumorale développée aux dépens des mélanocytes, des cellules localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme. Quatre-vingt-dix pour cent (90%) des mélanomes sont des mélanomes cutanés qui naissent des cellules mélanocytaires de la peau. Le mélanome fait l'objet de plusieurs études vu sa gravité, son polymorphisme clinique et surtout de ses difficultés thérapeutiques. Son diagnostic est anatomo-clinique. Malheureusement, son pronostic reste sombre, ce qui implique que le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés d'une prise en charge correcte. Les marqueurs pronostiques sont surtout histologiques, dominés par l'épaisseur tumorale selon Breslow qui guide l'extension de l'exérèse chirurgicale.

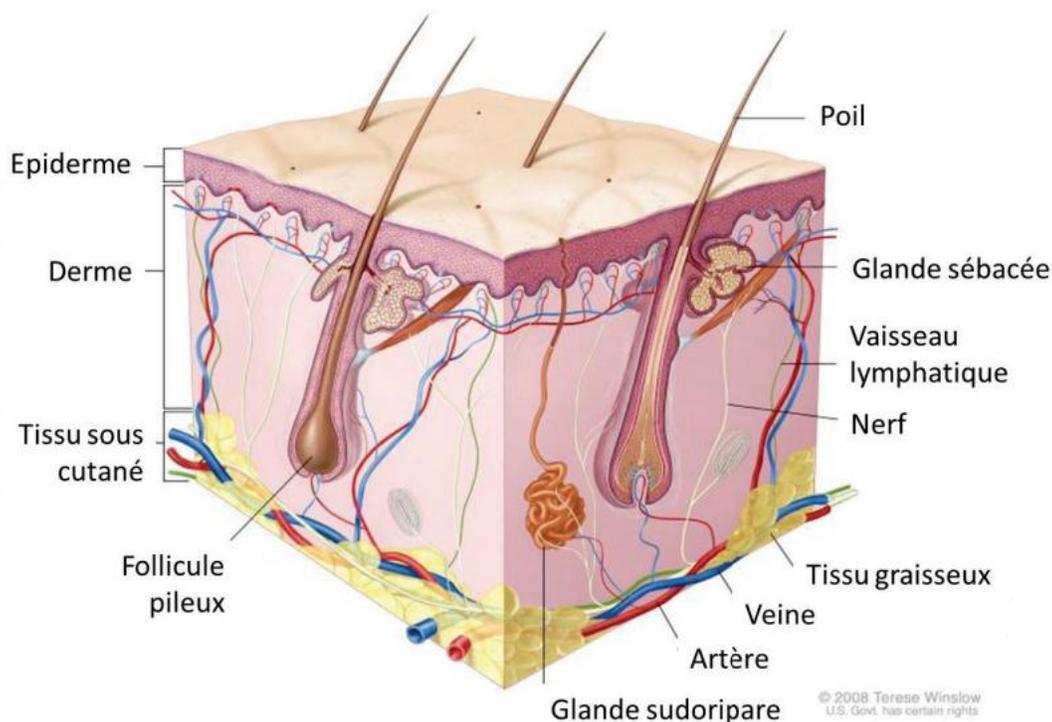
## **II Rappel histologique de la peau et du système mélanocytaire**

### **1. La peau [9]**

La peau, principal constituant de l'organisme et interface externe en contact direct avec l'environnement, est un organe complexe et essentiel. Chez l'adulte, sa surface varie entre 1,5 et 2 mètres carrés, pour un poids total oscillant entre 2 et 3 kilogrammes. Elle joue un rôle primordial dans la défense contre les agressions extérieures grâce à des mécanismes sophistiqués tels que la flore cutanée, son imperméabilité, et ses capacités de régénération et de cicatrisation.

Ces dispositifs protègent l'organisme des agressions microbiennes (pathogènes), chimiques (polluants, cosmétiques) et mécaniques (brûlures, plaies, coups de soleil, etc.), susceptibles d'altérer son équilibre physiologique.

La structure de la peau est stratifiée en trois couches distinctes (de l'extérieur vers l'intérieur) : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme.



**Figure 14:Architecture de la peau [10]**

### L'épiderme :

Il s'agit de la couche la plus superficielle constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé ayant une épaisseur moyenne de 100  $\mu\text{m}$  qui varie en fonction de la zone du corps. Il est lui-même constitué d'une superposition de couches : la couche cornée, la couche granuleuse, la couche

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
épineuse et la couche basale (de l'extérieur vers l'intérieur). Quatre types de  
cellules en composent la matrice :

✓ Les kératinocytes (90%), qui assurent principalement la fonction de barrière imperméable ;

✓ Les mélanocytes (5%), situés principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme .Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central et des prolongements cytoplasmiques; ceux-ci s'insinuent entre les kératinocytes représentant avec eux l'unité épidermique de mélanisation (UEM= un mélanocyte + 36 kératinocytes) qui est l'unité fonctionnelle. Le nombre des mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. En l'occurrence, leur densité est de 2000/mm<sup>2</sup> pour la peau de la face et de 1000/mm<sup>2</sup> pour celle du corps .Ils sont responsables de la protection contre les rayons solaires grâce à la production de mélanine ;

✓ Les cellules de Langerhans (2-8%), qui constituent une barrière immunologique ;

✓ Les cellules de Merkel (1%), impliquées dans la sensibilité tactile.

### La jonction dermo-épidermique (JDE)

Bien que ce ne soit pas une couche à proprement parler, la JDE joue un rôle central dans l'intégrité de la peau. Située entre l'épiderme et le derme, cette structure de 0,05 à 0,1 micromètre ( $\mu\text{m}$ ) d'épaisseur se divise en trois zones : la lamina lucida, la lamina densa et la zone fibrillaire. Elle remplit des fonctions mécaniques (ancrage des cellules basales et cohésion des couches), organisationnelles (polarité de l'épiderme, régulation de la migration cellulaire) et de barrière sélective (contrôle des échanges entre le derme et l'épiderme).

### Le derme

Sous-jacent à l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif dense, constitué principalement de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire riche en fibres de collagène, d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines structurales. Ce réseau confère à la peau résistance et élasticité.

### L'hypoderme

L'hypoderme, couche la plus profonde de la peau, se situe en dessous du derme et sert de frontière avec les muscles sous-jacents. Composé principalement d'adipocytes, il remplit une fonction de protection mécanique, de réserve énergétique et de régulation thermique.

### Annexes cutanées

En complément de ces couches, la peau intègre diverses structures annexes. On y trouve les glandes sudoripares responsables de la sécrétion de sueur ; les glandes sébacées, qui produisent le sébum ; les follicules pileux, à la base des cheveux ainsi que des poils et les ongles, qui renforcent et protègent les extrémités digitales.

Ainsi, par sa complexité et ses nombreuses fonctions, la peau constitue un organe indispensable, garant de l'homéostasie et de la protection de l'organisme.

## **2. Système mélanocytaire**

### **2.1 Mélanocytes : Origine et développement**

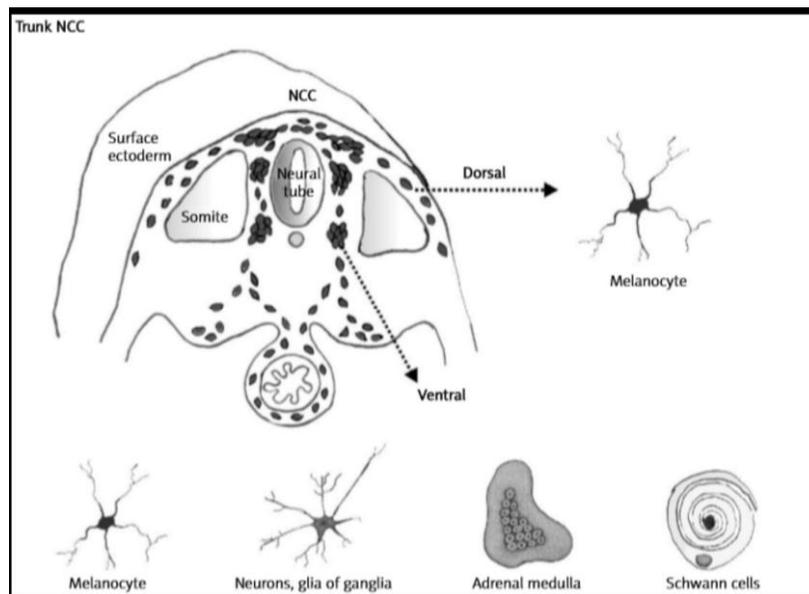
Le mélanome se développe à partir des mélanocytes, des cellules spécialisées qui produisent le pigment mélanique. Les mélanocytes de la peau se trouvent principalement à deux endroits distincts : l'épiderme et les follicules pileux, où ils produisent de la mélanine qui est exportée vers les kératinocytes épidermiques et les tiges capillaires, respectivement .[12][13]

Les mélanocytes se trouvent également dans d'autres endroits anatomiques, notamment les yeux, l'oreille interne, la muqueuse buccale et naso-sinusienne, les voies anogénitales et le système nerveux central .[14][15]

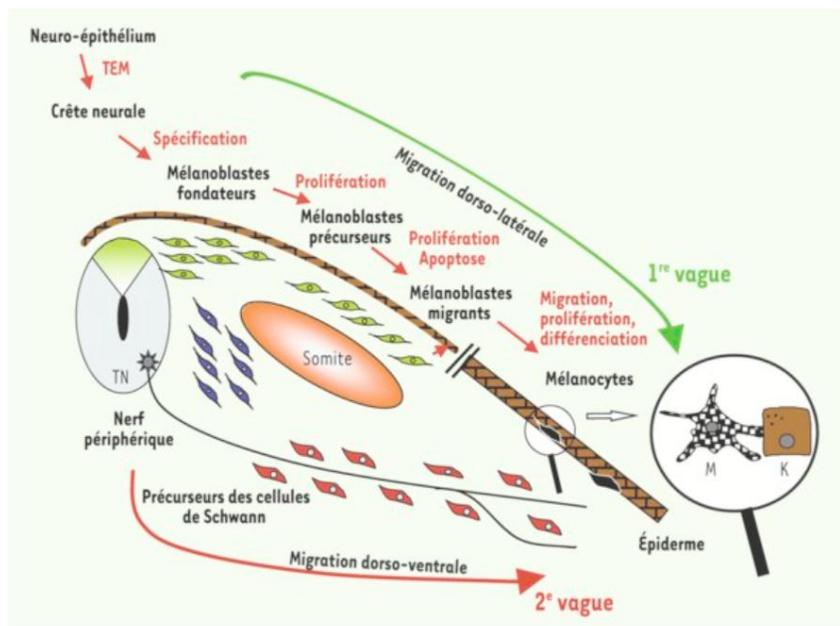
Cette hétérogénéité de disposition des mélanocytes puise son origine tôt au cours du développement embryonnaire , soit au cours du processus de neurulation, lorsque les mélanoblastes, précurseurs embryonnaires des

mélanocytes, se développent à partir de la crête neurale, une structure embryonnaire transitoire et pluripotente, conformément à un processus complexe qui suit plusieurs étapes. [16][17][18]

Initialement, les cellules de la crête neurale se délaminent du tube neural juste avant ou au moment de sa fermeture en empruntant différentes voies pour atteindre leurs destinations finales. Ainsi, les cellules migrant le long de la voie dorso-ventrale, entre le tube neural et les somites, donnent naissance aux neurones, aux cellules de Schwann et aux cellules chromaffines dans la médullosurrénale. Quant aux cellules migrant le long de la voie dorso-latérale, entre les somites et l'ectoderme, elles vont plutôt donner naissance aux mélanocytes folliculaires et épidermiques. [19] [20] (Figure 16)



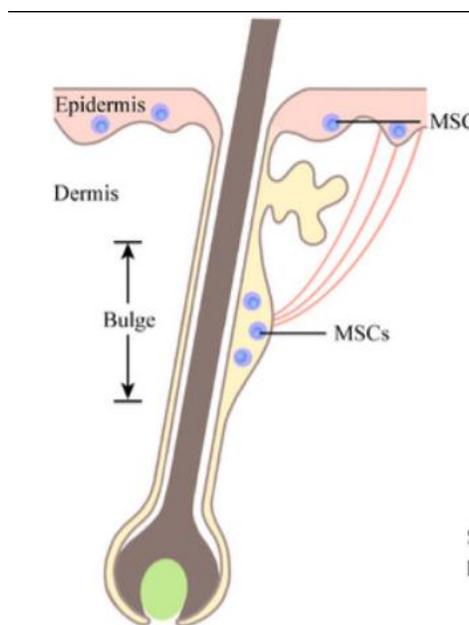
**Figure 15:Voies de migration des cellules de la crête neurale du tronc et leurs dérivés pendant la période embryonnaire [21]**



**Figure 16: Différenciation des mélanocytes à partir des cellules de la crête neurale [22]**

Dans la couche basale de l'épiderme, les mélanoblastes se transforment en cellules précurseurs de mélanocytes, un stade intermédiaire où elles n'ont pas encore pleinement atteint leur potentiel fonctionnel.

Parallèlement, certains mélanoblastes migrent vers la matrice des follicules pileux en formation, où ils commencent à activer des gènes codant des enzymes essentielles à la synthèse de la mélanine, notamment la tyrosinase (Tyr) et la protéine apparentée à la tyrosinase 1 (Tyrp1). Parmi ces mélanoblastes folliculaires, certains se regroupent dans le « renflement » du follicule pileux, une niche où ils deviennent des cellules souches mélanocytaires (MSC) chargées du maintien de l'homéostasie. D'autres migrent vers le bulbe du follicule pileux, où ils achèvent leur différenciation en mélanocytes matures, marquant ainsi une première vague de maturation à la naissance.[23][24]



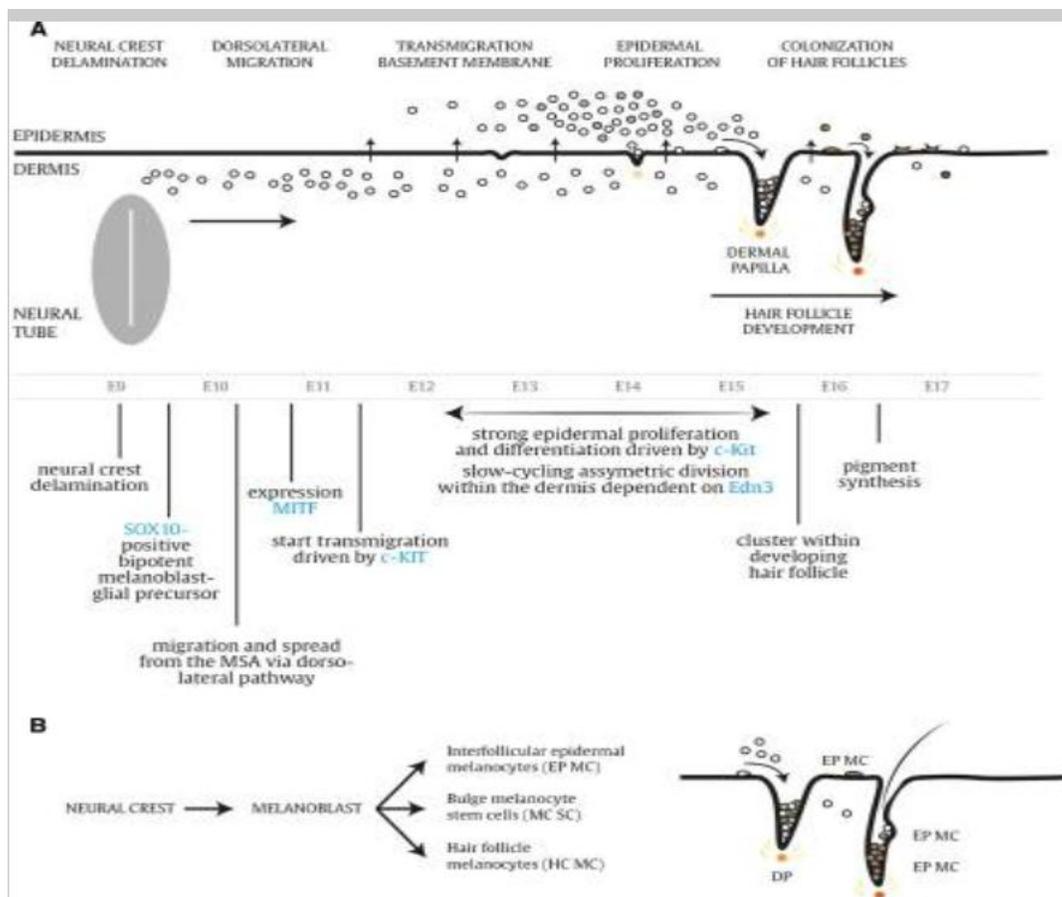
(B) Human hair follicle

**Figure 17: Dans le follicule pileux humain, les cellules souches mélanocytaires peuvent être identifiées non seulement dans la région du bulbe mais aussi sur la membrane basale de l'épiderme inter-folliculaire [25]**

Le développement, la survie et la migration des précurseurs des mélanocytes pendant l'embryogenèse sont orchestrés par un réseau complexe de gènes régulateurs, comprenant MITF, PAX3, SOX10, EDNRB, EDN, KIT et SNAI2.

Le premier marqueur identifié pour les mélanoblastes différenciés est le MITF (facteur de transcription associé à la microphthalmie) qui est connu comme le régulateur principal de la lignée des mélanocytes et qui joue un rôle clé pour la survie et la différenciation des mélanoblastes [26]. Son expression au sein des mélanoblastes est elle-même régulée par plusieurs facteurs de transcription, notamment par PAX3 et SOX10.

Le facteur SOX10 reste exprimé dans les premières cellules de la crête neurale pendant leur délamination et migration, ainsi que dans les mélanocytes différenciés, où il régule directement l'expression de MITF en synergie avec PAX3 ; contrairement à FOXD3 qui agit comme un régulateur négatif de MITF. En inhibant son expression, il réprime la mélanogenèse et freine la migration des mélanoblastes, limitant ainsi la formation de ces cellules à partir de la crête neurale. [27]

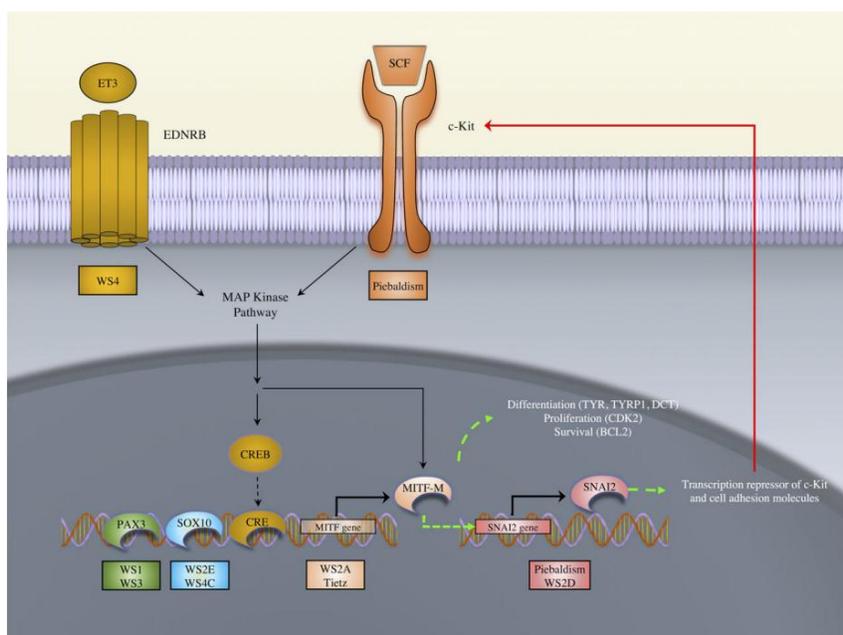


**Figure 18: Développement des mélanoblastes [28]**

a) Aperçu schématique des différentes étapes de la migration et du développement des mélanoblastes. b) Les mélanoblastes qui atteignent l'épiderme et les follicules pileux sont séparés en populations distinctes au cours

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 de la morphogenèse des follicules pileux. Les mélanocytes inter-folliculaires  
 épidermiques sont responsables de la pigmentation de la peau ,tandis que les  
 mélanocytes des follicules pileux synthétisent le pigment des cheveux.

Parmi les acteurs impliqués dans ce processus, on citera également les récepteurs à activité tyrosine kinase KIT et EDNRB qui agissent en synergie avec leurs ligands respectifs pour réguler la survie et la prolifération des mélanoblastes durant leur migration depuis la crête neurale grâce à différents signaux.



**Figure 19:Représentation des voies moléculaires impliquées dans le développement, la prolifération et la différenciation des mélanocytes.[29]**

## 2. Mélanogenèse

La mélanine est un polymère complexe dérivé de l'acide aminé tyrosine, qui produit des pigments noirs ou bruns (eumélanine) et rouges ou jaunes

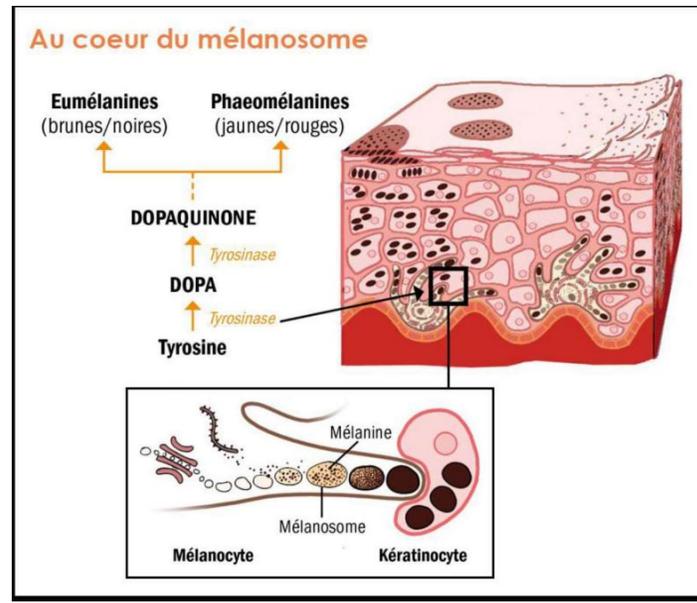
(phéomélanine). Ces pigments absorbent et réfléchissent différentes longueurs d'onde de la lumière, contribuant à la coloration de la peau, des yeux et des cheveux chez les humains et les animaux [30]. La mélanine, produite dans des organites spécialisés appelés mélanosomes, est synthétisée par des cellules spécifiques appelées mélanocytes. Elle joue un rôle crucial dans la protection contre les rayons ultraviolets (UV) en absorbant les rayonnements nocifs [31].

Les mélanosomes sont ensuite transférés aux kératinocytes environnants, permettant une répartition uniforme du pigment dans la peau [32]. Dans les follicules pileux, les mélanocytes transfèrent également les pigments aux tiges des cheveux en croissance, leur conférant leur couleur caractéristique.

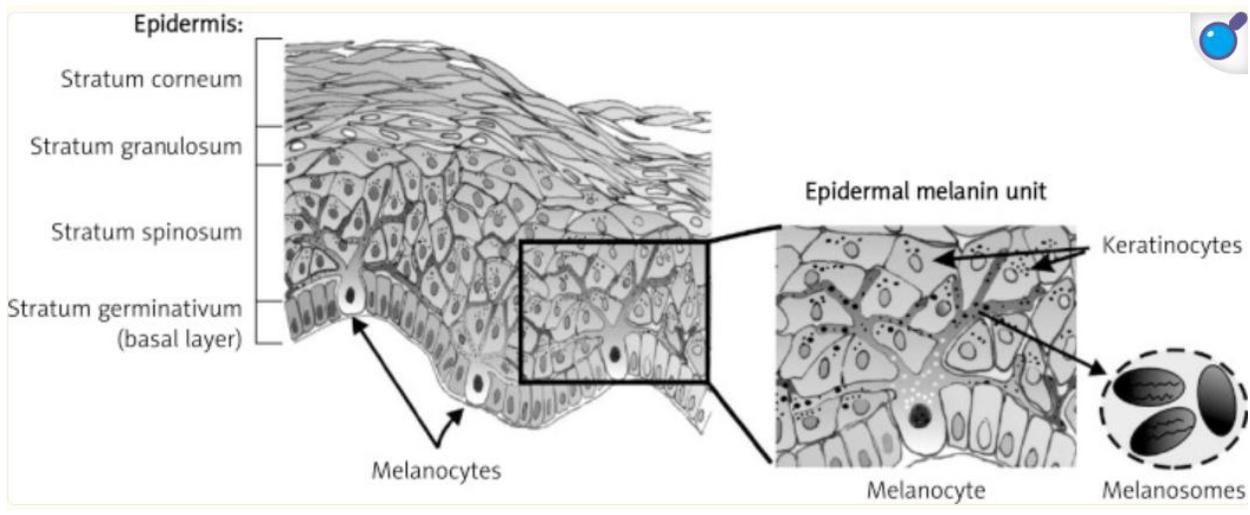
Les mélanocytes, localisés dans la couche basale de l'épiderme, représentent une minorité des cellules épidermiques, avec environ 1 500 mélanocytes par millimètre carré. Ils se divisent rarement, moins de deux fois par an. En réponse à une exposition aux UV, les kératinocytes stimulent la production de mélanine en libérant l'hormone  $\alpha$ -MSH, qui se lie au récepteur MC1R sur les mélanocytes. [33] Cela déclenche la synthèse de mélanine, laquelle est ensuite transférée aux kératinocytes par des projections en forme de doigts. Ces kératinocytes accumulent la mélanine autour de leur noyau, protégeant leur ADN des effets mutagènes des UV.[34]

Avec le temps, les kératinocytes exposés au soleil se kératinisent, perdent leur noyau, meurent et forment une couche externe de cellules mortes. Cette couche, associée à la mélanine accumulée, protège efficacement les cellules

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 vivantes situées en dessous contre les dommages causés par les rayonnements  
 UV.[35]



**Figure 20: Mélanogénèse et transfert vers les kératinocytes [36]**



**Figure 21: Organisation de l'épiderme et unité mélanique épidermique [37]**

### **III. Etiopathogénie**

#### **1. Carcinogénèse**

Le mélanome est un cancer de la peau particulièrement agressif qui résulte de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Sa progression, allant de la mélanogénèse à la métastase varie entre ses différents sous-types, définis par leurs caractéristiques cliniques, histopathologiques et génétiques disparates. En 2018, la 4e édition de la Classification des tumeurs cutanées de l'Organisation mondiale de la santé a identifié 10 sous-types distincts de voies de genèse du mélanome, en se basant sur le principal facteur étiologique (dommages solaires cumulatifs soit CSD), ainsi que sur les mutations motrices caractéristiques souvent trouvées dans chaque voie [38]. Parmi les principales causes environnementales on citera l'exposition prolongée aux rayons UV, qu'elle soit naturelle (soleil) ou artificielle (lits de bronzage, lampes solaires) en particulier les UVB qui causent des dommages cutanés proportionnels à la dose, favorisant le développement du mélanome. Ces rayonnements, endommageant directement l'ADN, provoquent des mutations pro-cancéreuses, déclenchent des réponses inflammatoires, génèrent un stress oxydatif et activent des molécules immunosuppressives affaiblissant ainsi les défenses naturelles de l'organisme.[39][40] Cependant, le risque ne se limite pas aux facteurs environnementaux. L'instabilité génomique est un moteur majeur du mélanome. Grâce aux avancées technologiques, notamment le séquençage de nouvelle génération (NGS), de nombreuses mutations somatiques ont été

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
identifiées. Parmi les gènes clés impliqués figurent BRAF, NRAS, MITF, KIT, TP53,  
CDKN2A, et PTEN, ainsi que des gènes récemment associés au mélanome,  
comme NF1, RAC1, IDH1, et ARID2. Ces mutations jouent un rôle crucial dans  
l'apparition et la progression de la maladie, ouvrant la voie à des approches  
thérapeutiques ciblées.[41][42]

Les voies génomiques et transcriptomiques impliquées dans l'apparition  
du mélanome et dans sa progression sont les suivantes ;

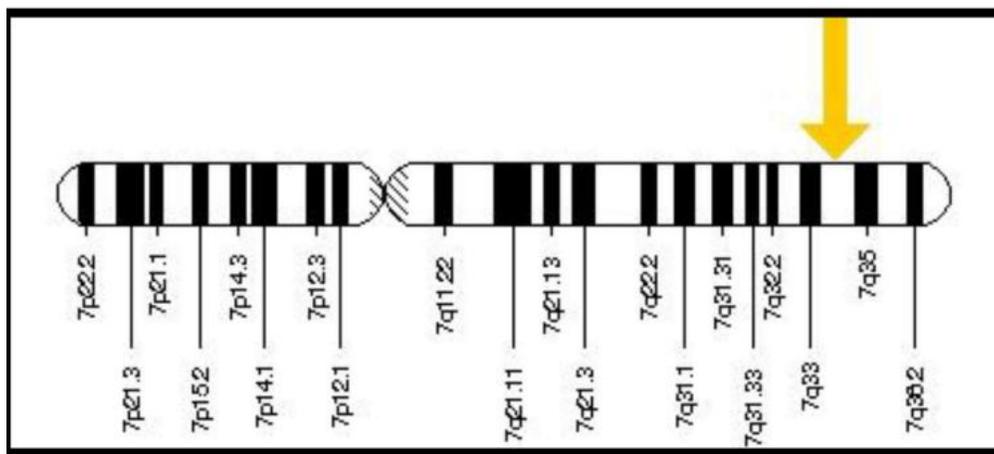
### 1.1 Voie MAPK/ERK

La voie MAPK/ERK est essentielle à la survie et à la prolifération des  
cellules, jouant un rôle central dans le développement du mélanome cutané.[43]  
Des mutations activant cette voie, comme celles affectant BRAF, RAS et NF1, sont  
présentes dans plus de 80 % des mélanomes.[44] Les mélanomes à faible  
exposition aux rayons UV présentent souvent des mutations BRAFV600E, tandis  
que ceux à forte exposition UV sont associés à des mutations NRAS, NF1 et BRAF  
nonV600E. [45] Les mélanomes cutanés se divisent en quatre sous-types  
génétiques principaux : BRAF muté, RAS muté, NF1 muté et triple-wildtype.[46]

#### ✓ Mutation BRAF

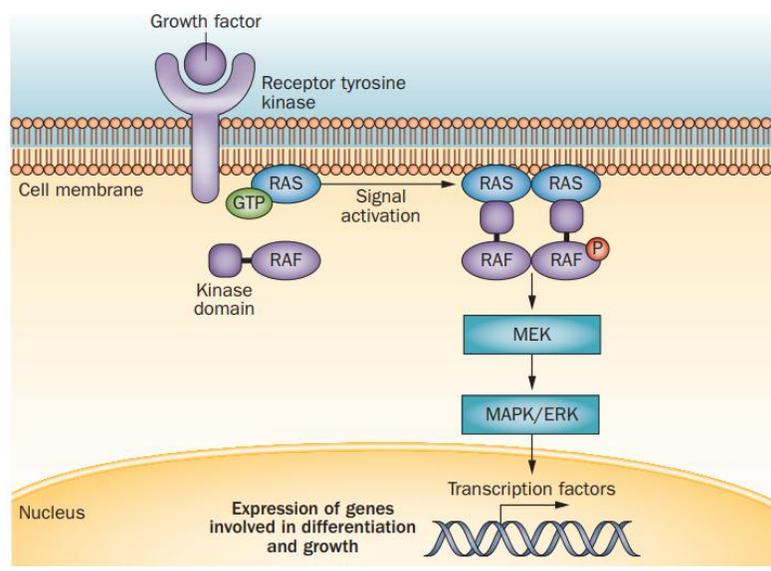
Le gène **BRAF**, localisé sur le chromosome 7 (7q34), code pour une protéine  
intracellulaire de 94 kDa composée de 766 acides aminés, qui joue un rôle clé  
dans la voie de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes  
(MAPK). [47] Cette voie MAPK est une cascade de protéines intracellulaires  
impliquées dans la régulation de fonctions cellulaires essentielles, telles que la  
croissance, la différenciation, la prolifération et l'apoptose[48].

BRAF appartient à la famille des kinases MAPK kinases, et est généralement activé par des protéines GTPases, notamment les protéines RAS. Cette activation se produit en aval des récepteurs membranaires comme l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ou KIT, bien que d'autres types de stimuli puissent également initier son activation.



**Figure 22: Localisation du gène BRAF sur le bras long du chromosome 7**

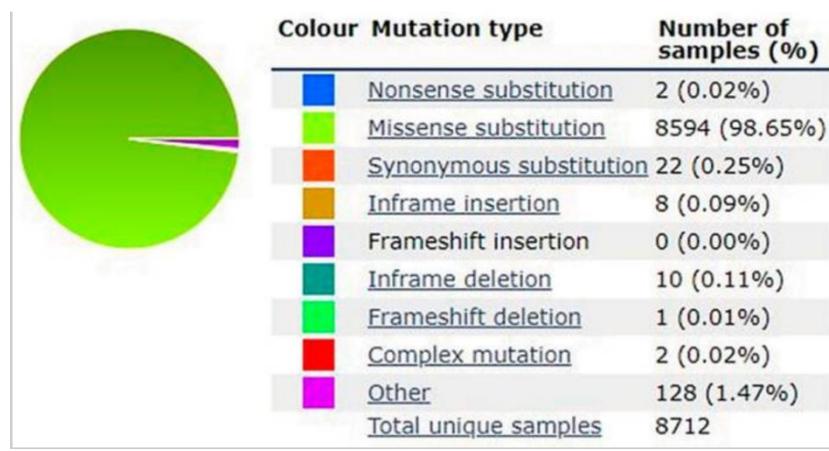
Une fois activée, la protéine BRAF phosphoryle la kinase activée par les mitogènes/kinase régulée par le signal extracellulaire (MEK), qui à son tour active, par phosphorylation, les kinases liées au signal extracellulaire 1 et 2 (ERK1/2). Les protéines ERK, dernières effectrices de cette voie, se dimérisent après phosphorylation et migrent vers le noyau cellulaire, où elles activent divers facteurs de transcription, tels que c-Jun et c-Myc. Cette voie de signalisation, dans des conditions physiologiques, régule principalement la progression du cycle cellulaire et l'apoptose.[49]



**Figure 23: Différents acteurs impliqués dans la voie de signalisation MAPK-ERK**  
**[50]**

Dans les mélanomes, le gène BRAF présente l'un des taux de mutations somatiques les plus élevés parmi les différents types de cancer. Environ 50 % des patients atteints de mélanome présentent des variantes pathogéniques du gène BRAF. Ces mutations sont particulièrement fréquentes chez les jeunes, qui ont une exposition solaire limitée, contrairement aux individus soumis à une exposition solaire chronique. Les mélanomes associés à des mutations du gène BRAF ont des caractéristiques distinctes : ils tendent à être plus agressifs que ceux de type sauvage (WT) et sont plus susceptibles de se propager au cerveau, entraînant généralement une survie plus courte chez les patients atteints de tumeurs de stade IV. En revanche, dans les formes héréditaires de mélanome, qui représentent environ 10 % des cas, aucune mutation du gène BRAF n'a encore été observée. Les mutations du gène BRAF dans le mélanome sont majoritairement

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 des mutations faux-sens (98,65 %), comme le rapporte la base de données  
 COSMIC (Catalogue of Somatic Mutation in Cancer) [51]



**Figure 24: Types de variantes BRAF détectées dans le mélanome tels que rapportés dans la base de données COSMIC[52]**

BRAF Variant	Frequency in Melanoma	Aminoacid Change
p.V600E, c.1799 T>A	70–88%	valine to glutamate
p.V600K, c.1798_1799delGTinsAA	10–20%	valine to lysine
p.V600R, c.1798_1799delGTinsAG	<5%	valine to arginine
p.V600D, c.1799_1800delTGinsAC	<5%	valine to aspartate
p.V600E2, c.1799_1800delTCinsAA	<1%	valine to glutamate
p.V600M, c.1798G>A	<1%	valine to methionine
p.V600G, c.1799T>G	<1%	valine to glycine
p.K601E, c.1801A>G	<1%	lysine to glutamate

**Figure 25: Variantes pathogéniques faux-sens de BRAF détectées dans le mélanome et leur fréquence[51]**

Les variantes pathogéniques de BRAF impliquent principalement le codon 600 qui est situé dans le domaine kinase[53]. Ainsi, le changement d'acide aminé au niveau du codon 600 entraîne une augmentation de l'activité kinase qui est une augmentation de 480 fois pour le changement spécifique le plus courant V600E [54]. Cette variante représente 70 à 88 % des mélanomes BRAF-positifs.

La deuxième variante la plus courante est p.V600K, consistant en la substitution de la valine par de la lysine, et se produisant à une fréquence

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
d'environ 10 à 20 %. Les mélanomes V600K-positifs semblent plus agressifs par  
rapport aux mélanomes V600E-positifs et ont une charge mutationnelle plus  
élevée. Des mutations BRAF non-V600 ont été occasionnellement rapportées  
dans les mélanomes et elles représentent environ 11 % des mélanomes. [55]

#### ✓ Mutation RAS

Lorsqu'il est muté, le gène NRAS reste perpétuellement activé, provoquant  
une activation constitutive des voies de signalisation MAPK/ERK et PI3K/AKT.  
[56] Ces mutations sont présentes dans 15 à 25 % des mélanomes cutanés,  
constituant la principale mutation motrice observée dans les mélanomes dérivés  
de nævus congénitaux géants.[57] Par ailleurs, les mutations des oncogènes  
HRAS sont rares et associées aux néoplasmes de Spitz, tandis que KRAS joue un  
rôle clé dans les mélanomes lentigineux acraux et muqueux. Les mutations de  
BRAF et RAS sont généralement mutuellement exclusives, bien que rarement  
coexistantes dans des clones tumoraux distincts. [58]

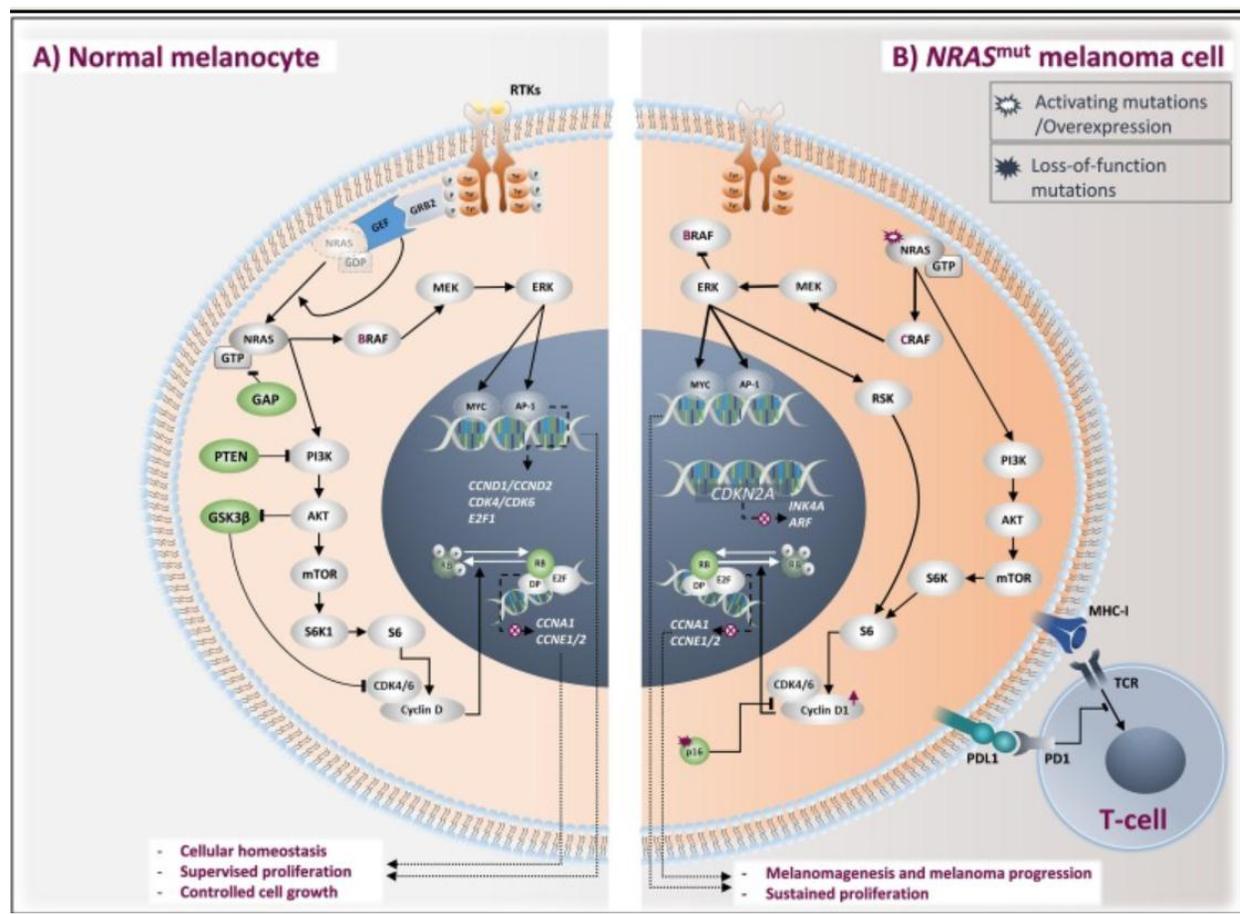


Figure 26: Représentation schématique des voies de signalisation NRAS WT versus NRAS mut[59]

### ✓ Mutation NF1

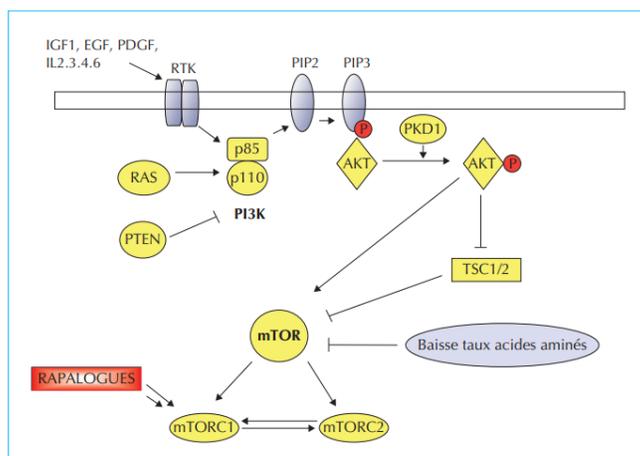
La perte de fonction du gène NF1 inhibe son rôle en tant que protéine activatrice de la GTPase (GAP), ce qui entraîne une activation accrue des voies MAPK/ERK et PI3K/AKT [60]. La neurofibromine 1 (NF1), un suppresseur de tumeur, est inactivée dans environ 10 à 15 % des mélanomes, en particulier dans les mélanomes fortement exposés aux UV (comme le lentigo malin)[56][46][61]. Bien que les mutations NF1 apparaissent souvent dans les mélanomes dépourvus

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 de mutations BRAF ou NRAS, elles coexistent dans environ 4 % des mélanomes  
 portant ces mutations.[62]

## 1.2 La voie de signalisation PI3K–AKT– mTOR

La PI3K est une enzyme hétérodimère; activée soit par liaison des récepteurs à activité tyrosine kinase à sa sous-unité soit par l'intermédiaire de RAS, entraînant la production de PIP3, un lipide servant de ligand pour le recrutement de la protéine AKT à la membrane ou cette dernière est activée par la PDK1. [63]

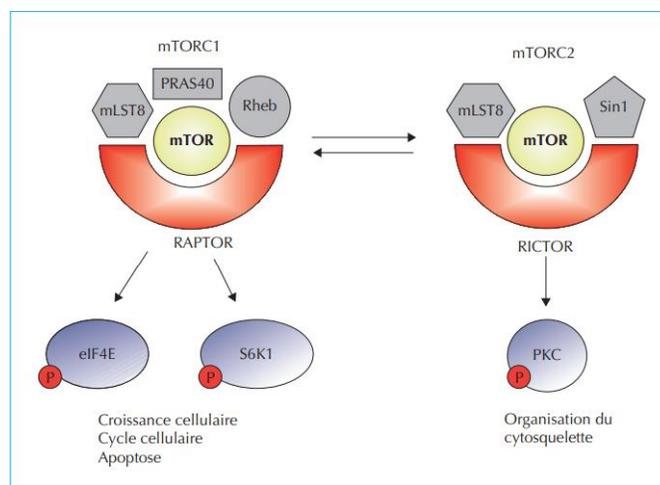
PTEN est une phosphatase tumorale clé qui ; en déphosphorylant PIP3 en PIP2, empêche une activation excessive de l'AKT. Il s'agit donc d'un suppresseur de tumeur dont l'inactivation a été observée dans certains cancers et syndromes génétiques, notamment dans 10 à 30 % des mélanomes cutanés. Ce qui souligne le rôle central de la voie PI3K/AKT dans la cancérogenèse.[64][65]



**Figure 27:La voie de signalisation phosphatidylinositol–3–kinase (PI3K)–AKT–mammalian target of rapamycin (mTOR )**[66]

La protéine AKT activée a pour cible de nombreuses protéines d'aval dont mTOR [67]. Cette dernière est une sérine thréonine kinase découverte en 1994

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 entrant dans la composition de deux types de complexes actifs : un complexe  
 sensible à la rapamycine , mTORC1, défini par son interaction avec regulatory-  
 associated protein of mTOR (RAPTOR) et un complexe insensible à la rapamycine,  
 mTORC2, défini par son interaction avec rapamycine-insensitive companion of  
 mTOR (RICTOR) .Ces complexes ainsi que leurs effecteurs respectifs agissent sur  
 la régulation et la progression du cycle cellulaire ainsi que l'organisation du  
 cytosquelette.[68]



**Figure 28:Rôles des complexes mTORC 1 et mTORC2 dans la régulation de la croissance cellulaire, du cycle cellulaire et de l'apoptose[69]**

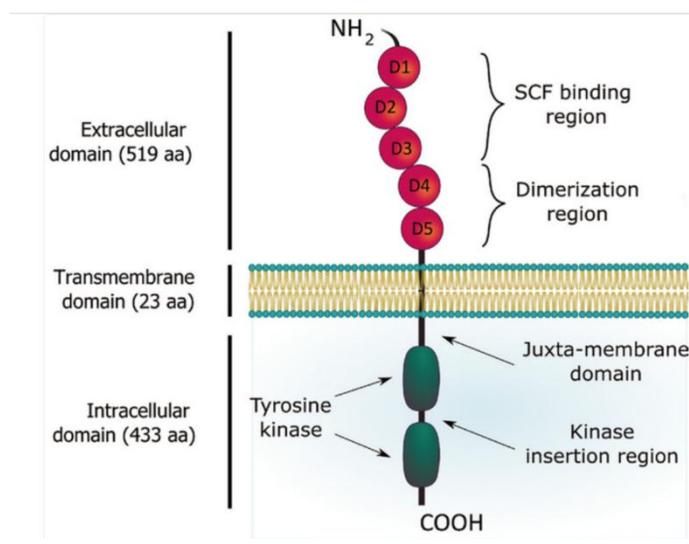
Jusqu'à 70 % et 15 % des mélanomes cutanés présentent des mutations affectant respectivement les voies PI3K/AKT et mTOR.[61] [70]

Les mutations du PTEN surviennent souvent aux stades tardifs de l'invasion du mélanome cutané primaire et la perte d'expression du PTEN dans les mélanomes de stade clinique III est associée à un délai plus court jusqu'aux métastases cérébrales.[71][72]

### 1.3 La voie de signalisation C-kit

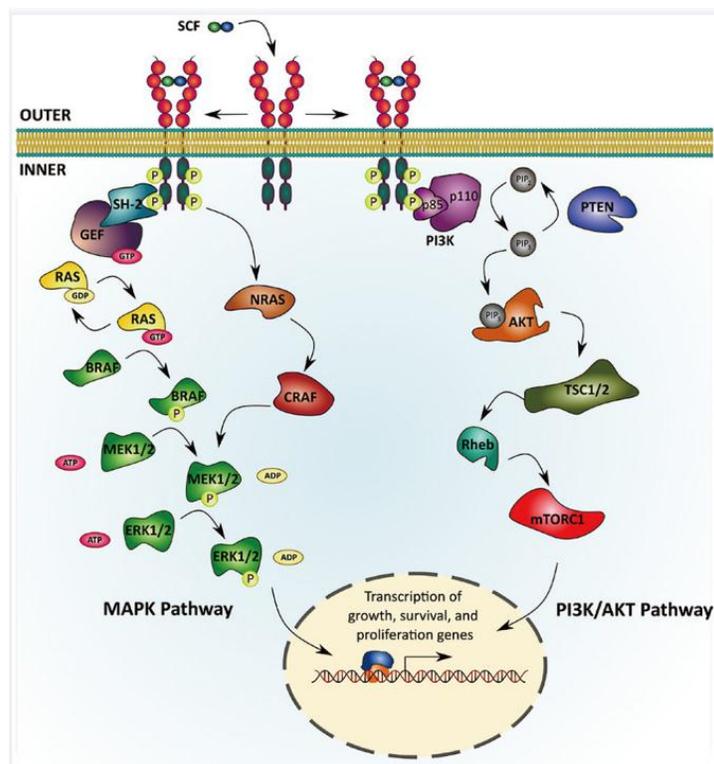
Le c-KIT ou CD117 est un membre des récepteurs tyrosine kinases (RTK) transmembranaires découvert en 1987, non seulement exprimé par les cellules de mélanome mais également retrouvé au sein des cellules hématopoïétiques, des cellules germinales, des cellules de Cajal du tractus gastro-intestinal (GI), des progéniteurs de cellules B et les mastocytes.

La protéine c-KIT de type sauvage contient 976 acides aminés divisés en trois régions principales, dont un domaine de liaison au ligand extracellulaire de 519 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 23 acides aminés et une queue intracellulaire .[73][74]



**Figure 29:Structure du récepteur tyrosine kinase c-KIT.[75]**

Ce récepteur est impliqué dans diverses voies de signalisation du mélanome, notamment dans le développement des mélanocytes, la signalisation MAPK/ERK, la signalisation PI3K/AKT et la régulation positive du MITF. [76]



**Figure 30:Voies de signalisation médiées par C-Kit.[77]**

Environ 70 % des mutations KIT dans le mélanome sont localisées dans l'exon 11 et dans l'exon 13, conduisant à l'activation constitutive de l'activité tyrosine kinase c-KIT et à l'induction ultérieure des voies MAPK et PI3K/AKT.[78]

Il convient de noter que 28 % des mélanomes à CSD élevé, 36 % des mélanomes acraux et 39 % des mélanomes muqueux présentaient des gains ou des mutations du nombre de copies de KIT. En revanche aucune mutation KIT n'a été observée dans les mélanomes sur peau non chroniquement endommagée par le soleil, c'est-à-dire les mélanomes sans CSD (NCSD). [79]

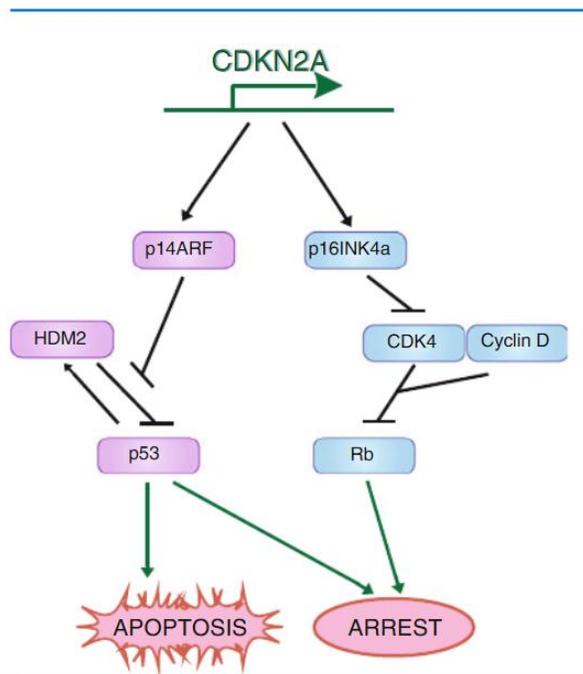
#### 1.4 Voie RB (codée par le gène CDKN2A)

Les protéines p14 et p16 agissent comme suppresseurs de tumeurs dans de nombreux cancers, y compris le mélanome. Ces deux protéines sont codées par le locus CDKN2A [80].

p14 fonctionne comme suppresseur de tumeur en protégeant p53 de la dégradation médiée par MDM2, empêchant ainsi la progression du cycle cellulaire tandis que p16 est un inhibiteur de la kinase dépendante de la cycline et fonctionne comme suppresseur de tumeur en inhibant les rôles médiés par RB de CDK4 et CDK6 dans la progression du cycle cellulaire [76]

Une analyse des données sur le mélanome dans The Cancer Genome Atlas montre une inactivation de p16 et p14 dans 67,5 % et 27,4 % des cas, respectivement. D'autres études ont également signalé une inactivation fréquente de CDKN2A, allant de 40 à 70 % des cas de mélanome [81][82]

L'inactivation peut être le résultat de mutations somatiques, de délétions ou d'altérations épigénétiques, telles que l'hyperméthylation du promoteur. De plus, en 1994, il a été découvert que CDKN2A peut être inactivé par des variantes génétiques héréditaires [83]



**Figure 31: Implications des protéines codées par le gène CDKN2A dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose [84]**

Cette découverte représente une étape cruciale dans la génétique du mélanome, établissant CDKN2A comme le premier gène de prédisposition, responsable d'environ 10 à 40 % des cas de mélanome héréditaire. [85][86][87]

### **1.5 Mutation TERT**

Les projets de séquençage du génome du cancer ont révélé le rôle des mutations récurrentes dans les régions codantes des gènes. Deux études récentes élargissent cette portée aux régions régulatrices des gènes. Huang et al ont observé que 71 % des 70 mélanomes étudiés portaient une mutation dans la région promotrice du gène TERT, codant pour la sous-unité catalytique de la télomérase ; une enzyme qui permet le maintien de l'intégrité des télomères au

cours des cycles cellulaires. Parallèlement, Horn et al. ont identifié une mutation germinale du promoteur TERT dans une famille prédisposée au mélanome et des mutations supplémentaires dans des mélanomes sporadiques Ces mutations génèrent des motifs de liaison de consensus de novo pour les facteurs de transcription E-twenty-six (ETS) et, dans les essais de rapport, les mutations ont augmenté l'activité transcriptionnelle du promoteur TERT de deux à quatre fois.[88]

Les mutations du promoteur TERT augmentent l'expression de TERT et activent la télomérase, permettant une stabilisation de la longueur des télomères. Ce qui entraîne une suppression de leur barrière de sénescence tout en conférant aux cellules cancéreuses un potentiel de prolifération illimité, essentiel à leur immortalisation et transformation maligne.[89]

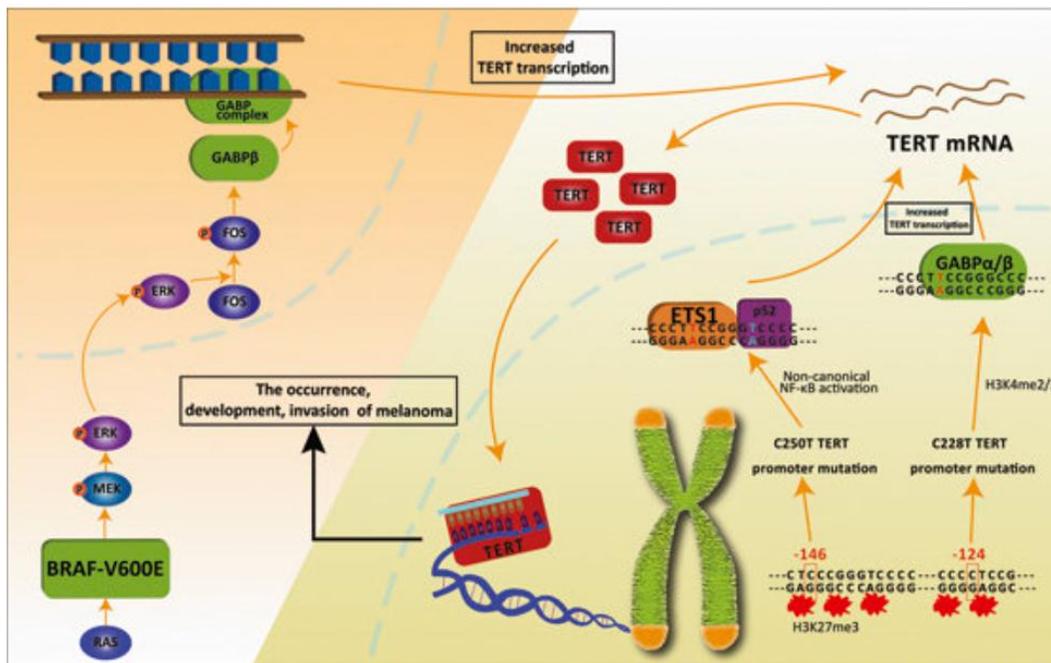


Figure 32: Mécanismes des mutations du promoteur TERT dans l'apparition, le développement du mélanome [90]

Il a été démontré que ces mutations sont corrélées à une croissance rapide, à une profondeur de Breslow plus épaisse et à d'autres caractéristiques pronostiques défavorables pour les métastases [91][92]. La fréquence des mutations du promoteur TERT est plus élevée dans les métastases du mélanome et l'amplification de TERT augmente considérablement dans les métastases du mélanome lentigineux acral . [93][94]

### 1.6 Gène MITF

Le facteur de transcription associé à la microphthalmie MITF joue un rôle important dans la fonction des mélanocytes, telle que la synthèse et la pigmentation de la mélanine. Étant activé par les voies MAPK et c-AMP il va permettre de réguler la transcription de trois enzymes majeures de la pigmentation dont TYR, TYRP1 et DCT, il est également impliqué dans la survie, la prolifération et la différenciation des mélanocytes. [95][96]

Dans les mélanomes, MITF peut se comporter comme un oncogène et, dans environ 20 % des mélanomes, il amplifie et favorise la prolifération des cellules tumorales. Son amplification est corrélée à un pronostic plus sombre.[97]

Les hypothèses principales suggérées dans ce sens révèlent à priori qu'une expression élevée de MITF est associée à un phénotype différencié et prolifératif, tandis qu'une faible expression de MITF est associée à un phénotype cellulaire dédifférencié, invasif, résistant à l'apoptose et initiateur de mélanome. [98]

### 1.7 Le gène P53

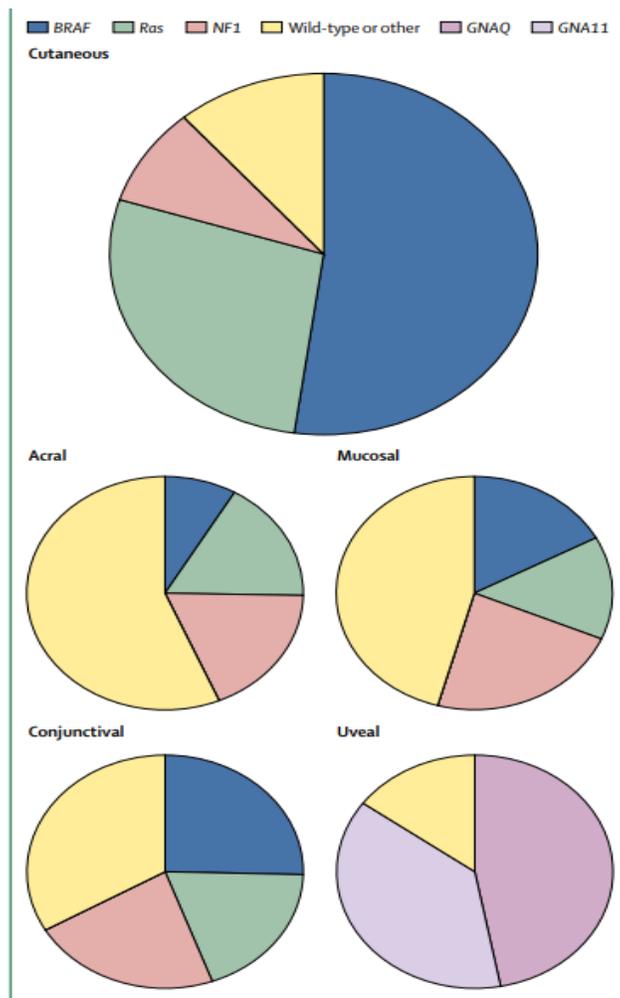
Le gène p53 est le principal suppresseur de tumeur, associé à l'apoptose. La protéine p53 codée est un facteur de transcription majeur et porte une responsabilité cruciale dans divers stress.[99]

Des troubles du contrôle du cycle cellulaire, une instabilité génomique et une prolifération anormale sont observés lors de la transformation des mélanocytes en cellules de mélanome .

Dans les mélanomes, elles ne surviennent que dans 1 à 5 % des mélanomes primaires et dans 11 à 25 % des mélanomes métastatiques .[100]

L'expression de la protéine p53 dans les mélanomes est variable [101][102], alors qu'elle est souvent absente dans les naevus.

Au total ; les mutations driver du mélanome ont tendance à affecter les voies de signalisation régulant la prolifération (BRAF, NRAS et NF1), la croissance et le métabolisme (PTEN et KIT), la résistance à l'apoptose (TP53),[103] la durée de vie réplivative (TERT)[104][105] et le contrôle du cycle cellulaire (CDKN2A).[106][107]



**Figure 33:Distribution des mutations activatrices dans les différents sous-types de mélanome[108]**

Arising from Skin High CSD	Arising from Skin Low CSD	Arising from Acral Surfaces	Arising from Mucosal Surfaces
<i>BRAF</i> nonV600E mut.	<i>APC</i> mut.	<i>ALK</i> rearr.	<i>BRAF</i> mut.
<i>EGFR</i> mut.	<i>BAP1</i> mut.	<i>BRAF</i> mut.	<i>CCND1</i> amp.
<i>ERBB2</i> mut.	<i>BRAF</i> V600E mut.	<i>CCND1</i> amp.	<i>CDK4</i> amp.
<i>KIT</i> mut.	<i>CDKN2A</i> mut.	<i>GAB2</i> amp.	<i>CDKN2A</i> mut.
<i>MAP2K1</i> mut.	<i>CTNNB1</i> mut.	<i>HRAS</i> mut.	<i>KIT</i> mut.
<i>MAP3K1</i> mut.	<i>MAP2K1</i> mut.	<i>KIT</i> mut.	<i>KRAS</i> mut.
<i>MET</i> mut.	<i>NRAS</i> mut.	<i>KRAS</i> mut.	<i>MDM2</i> amp.
<i>NF1</i> mut.	<i>PRKAR1A</i> mut.	<i>NF1</i> mut.	<i>NF1</i> mut.
<i>NFKBIE</i> mut.	<i>PRKCA</i> mut.	<i>NRAS</i> mut.	<i>NRAS</i> mut.
<i>NRAS</i> mut.	<i>PTEN</i> mut.	<i>NTRK3</i> rearr.	<i>SF3B1</i> mut.
<i>PIK3CA</i> mut.	<i>TERT</i> mut.	<i>TERT</i> mut.	
<i>PTEN</i> mut.	<i>TP53</i> mut.		
<i>PTPN11</i> mut.			
<i>RAC1</i> mut.			
<i>TERT</i> mut.			
<i>TP53</i> mut.			



UV Signature  
 High TMB

**Figure 34: Les altérations génomiques des sous-types de mélanome définis par l'exposition aux UV.[109]**

**Tableau 2: Les principales mutations génétiques associées au développement et à la progression du mélanome, classées selon différentes voies métabolique**

[110]

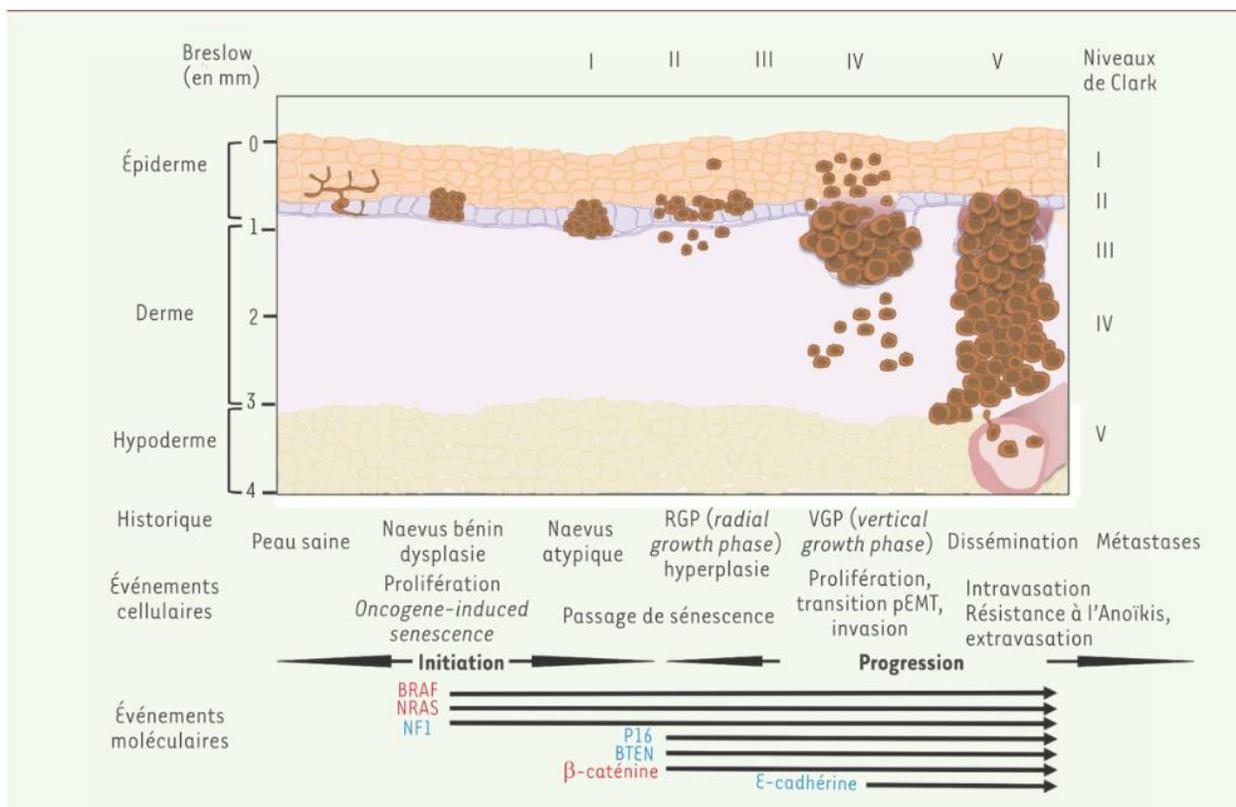
Voie métabolique	Gène	Mutation	Sous-type	Phase de progression	Rôle
MAPK	<b>BRAF</b>	V600E	Non-CSD	Naevi	Initiation
	<b>BRAF</b>	V600K, K601E et G469A, parmi d'autres altérations regroupées non-V600E	CSD	Lésions intermédiaires et MIS	Initiation
	<b>NRAS</b>	Q61R et Q61K, parmi d'autres altérations moins courantes affectant les codons 61 ou 12	CSD	Lésions intermédiaires et MIS	Initiation
	<b>NF1</b>	Mutations inactivatrices affectant tout le gène et délétions	CSD	MIS	Initiation
Téломérase	<b>TERT</b>	Mutations promotrices	CSD et non-CSD	Lésions intermédiaires et MIS	Progression
RB	<b>CDKN2A</b>	Délétions et mutations inactivatrices affectant toute	CSD et non-CSD	Mélanome invasif	Progression

		la région codante			
PI3K	<b>PTEN</b>	Mutations inactivatrices affectant toute la protéine et délétions	Non-CSD	Mélanomes invasifs plus épais	Progression avancée
p53	<b>TP53</b>	Mutations inactivatrices affectant toute la protéine	CSD	Mélanomes invasifs plus épais	Progression avancée

## 2 .Histogenèse du mélanome

Des schémas cliniques et histopathologiques distincts ont permis d'établir les différents types « histogénétiques » de mélanome, comme proposé dans le premier système de classification par Wallace Clark et ses collègues [111]. Plusieurs événements ont été identifiés au cours des étapes successives et séquentielles du développement du mélanome, depuis le mélanocyte normal jusqu'au naevus bénin, puis à travers les phases de croissance radiale (RGP) et de croissance verticale (VGP), jusqu'à la métastase. [112]L'ensemble de ces événements est orchestré par des altérations génétiques transformant les mélanocytes normaux en naevus bénin ainsi que des mutations moléculaires entraînant la formation de lésions pré-malignes ou intermédiaires qui se propagent dans l'épiderme pendant la phase de croissance radiale (RGP). S'ensuit alors l'invasion du derme après dégradation de la membrane basale, marquant

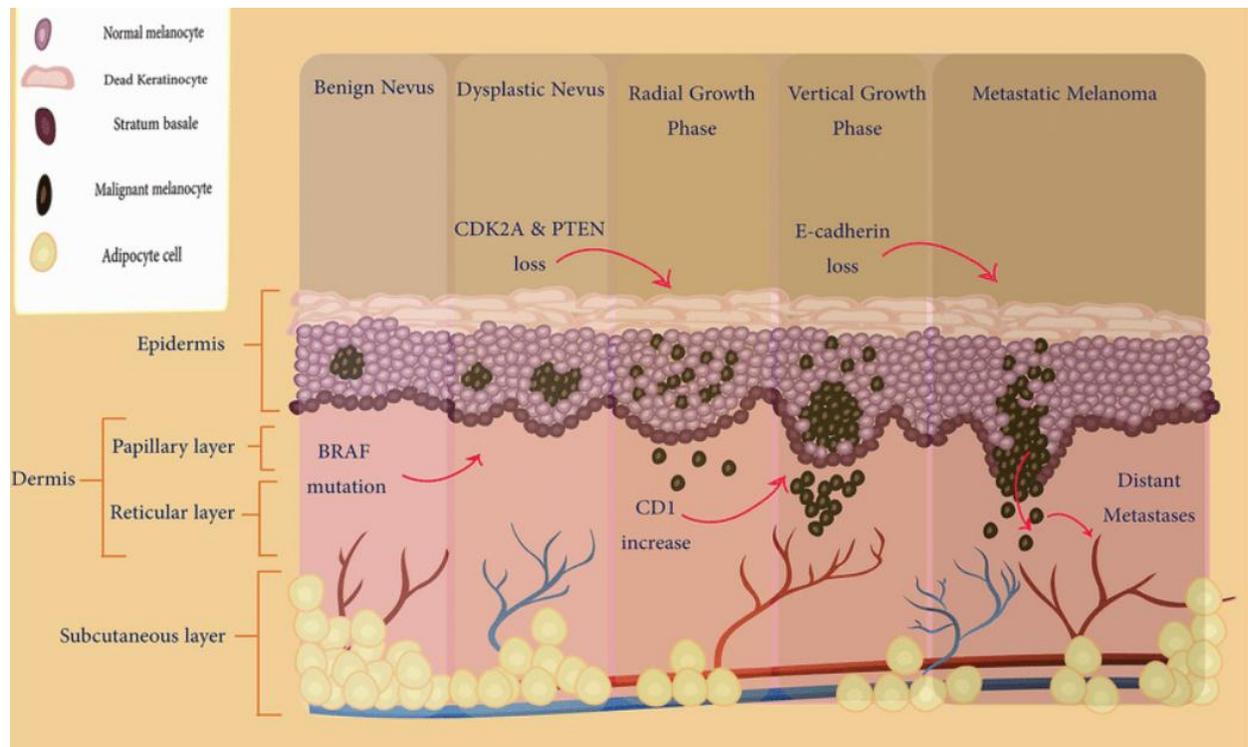
le début de la phase de croissance verticale (VGP), où les cellules tumorales peuvent pénétrer les réseaux lymphatiques et vasculaires.[113]



**Figure 35:Classification histologique et événements cellulaires et moléculaires [114]**

La plupart des mélanomes primaires débutent par des proliférations « in situ » ou intra-épidermiques, le long de la membrane basale, qui s'étendent latéralement et forment une phase de croissance radiale in situ ( PGR ). Ces proliférations commencent par une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse, confinée à la membrane basale. Puis, les cellules se détachent progressivement de la membrane basale et migrent vers les couches supérieures de l'épiderme, ce qui entraîne une propagation pagétoïde. Les deux premières étapes sont

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 considérées comme une PGR non tumorigène, tandis que la dernière correspond  
 à une VGP tumorigène. En d'autres termes, le mélanome PGR non tumorigène  
 englobe les formes in situ (intra-épidermiques, niveau I) ou micro-invasives  
 (atteinte du derme papillaire, niveau II), tandis que la VGP tumorigène inclut les  
 mélanomes où les cellules forment un agrégat dans le derme papillaire (niveau  
 III), ou s'étendent dans le derme réticulaire (niveau IV) ou la graisse sous-cutanée  
 (niveau V).[115]



**Figure 36:Étapes du développement d'un mélanome[116]**

## IV. Epidémiologie des tumeurs malignes cutanées à

### différenciation mélanocytaire

#### 1. Incidence

##### ✓ Dans le monde

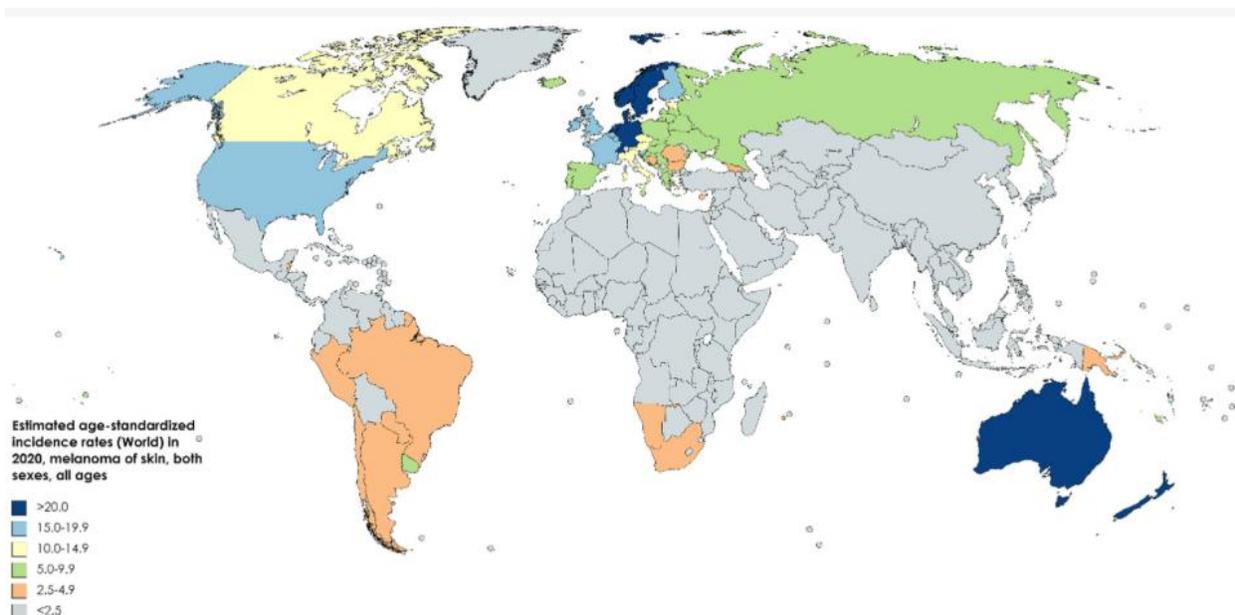
L'incidence du mélanome a augmenté dans les pays développés, à dominante de peau claire, au cours des dernières décennies.[117]

À l'heure actuelle, il se classe au 17<sup>ème</sup> rang mondial en termes de nombre de cas de cancer, représentant 1,8 % des nouveaux cas diagnostiqués en 2020.[118]

Quant aux Etats-Unis, il est désormais le cinquième diagnostic de cancer le plus fréquent selon les dernières données du SEER. [119]

En Europe, le taux d'incidence est d'environ < 25 nouveaux cas de mélanome pour 100 000 habitants ; aux États-Unis, de 30 pour 100 000 ; et en Australie, où le taux d'incidence est extrêmement élevé, il atteint 60 cas pour 100 000.[120] Les courbes d'incidence suggèrent que l'incidence continuera d'augmenter dans les années à venir. [121]

Selon l'étude de N.Almaani et Al [122] comportant 258 cas de mélanome cutané répertoriés entre 2000 et 2016 à partir du Registre jordanien du cancer (JCR), un taux d'incidence annuel moyen a été rapporté de 4 pour 100 000 personnes-années cas par an.



**Figure 37: Carte montrant les taux d'incidence standardisés selon l'âge (TAS) estimés pour le mélanome cutané dans le monde en 2020, tous sexes confondus, y compris tous âges confondus[123]**

**Tableau 3: Incidence du mélanome dans différentes régions du monde.**

Région	Incidence ( nombre de cas pour 100 000 personnes années )
Europe	< 25
Etats-Unis	30
Australie	60
Jordanie	4

✓ Au Maroc

Au Maroc, le mélanome cutané était le 25ème cancer le plus fréquent, avec 248 nouveaux cas en 2020, et 114 cas de décès. [124]

Durant une période étudiée s'étalant sur 18 ans soit de janvier 2004 à décembre 2022, 68 patients ont pu être colligés au niveau du service de dermatologie au CHU Ibn Sina de Rabat, réalisant un taux annuel de 3.7 nouveaux cas par an. [125]

Une autre étude a été réalisée au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une durée de 7 ans allant de Janvier 2014 à Décembre 2020, révélant un taux annuel moyen de 4,43 cas par an, [126] rejoignant les résultats de l'étude de O.Dhaidah comportant 33 cas de mélanome cutané répertoriés entre 2010 et 2017 au service de chirurgie plastique également menée au CHU Mohammed VI de Marrakech avec un taux annuel moyen rapporté à 4,5 cas par an. [127]

Dans une étude menée par S.Bouskoul, 59 cas de mélanome ont été recensés sur une période de 8 ans dans la région d'Agadir, donnant un taux annuel moyen de 7,37 cas par an. [128]

**Tableau 4:Fréquence du mélanome d'après les différentes séries de littérature**

Série de littérature marocaine	Fréquence (nombre de cas par an)
CHU Ibn Sina de Rabat	3.7
CHU Mohammed VI de Marrakech	4.43
O.Dhaidah	4.5
S.Bouskoul	7.37
Notre série	3

Similairement aux données rapportées dans la littérature , notre série décrit une moyenne d'environ 3 cas par an.

## 2.Sexe

D'après une étude américaine menée par Yuan TA et al [129] , on observe une prépondérance féminine dans les groupes d'âge jeunes .Cette tendance s'inverse progressivement pour devenir une prépondérance masculine chez les plus de 85 ans, avec un ratio de 16 hommes pour 10 femmes. Cette transition est marquée par une forte augmentation de l'incidence chez les hommes à partir de la sixième décennie de vie. [130]

Selon Markovic et al [131]. , les hommes ont environ 1,5 fois plus de risques de développer un mélanome que les femmes, alors que selon d'autres études, la prévalence différente chez les deux sexes doit être analysée en fonction de l'âge : le taux d'incidence du mélanome est plus élevé chez les femmes que chez les hommes jusqu'à l'âge de 40 ans, cependant, à 75 ans, l'incidence est presque 3 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Ce même constat est appuyé par Remontet et al [132] avec des données révélant que l'incidence du mélanome était plus élevée chez la femme que chez l'homme avant 65 ans (ratio H/F à 0,8), l'inverse étant observé après 65 ans.

Une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F à 1.2 également été rapportée dans la série de L.Tahiri et al.[133]

On ne sait pas exactement pourquoi les hommes ont un risque plus élevé, mais on pense qu'il peut être lié aux stratégies de protection solaire et à l'utilisation moins fréquente de la protection solaire.[134]

Par ailleurs , une étude portugaise menée sur 7 ans par MOREIRA et al [135] intéressant 148 patients, et en concordance avec ce qui a été observé au niveau national [136][137] , une prédominance féminine a été constatée, avec un ratio femmes–hommes de 1,6:1 dans presque toutes les tranches d'âge étudiées.

La prédominance masculine dans notre série concorde avec les données statistiques marocaines avec un sexe ratio H/F à 1.2

**Tableau 5:Sexe ratio du mélanome selon les différentes séries de littérature**

Auteurs	Sex Ratio H/F
Markovic et al [131]	1.5:1
Tahiri Elousrouti et al [133]	1.2:1
MOREIRA et Al[135]	0.62:1
Remontet et al [132]	0.8:1 avant 65 ans
Tas et Al[138]	1.1
Notre série	1.2:1

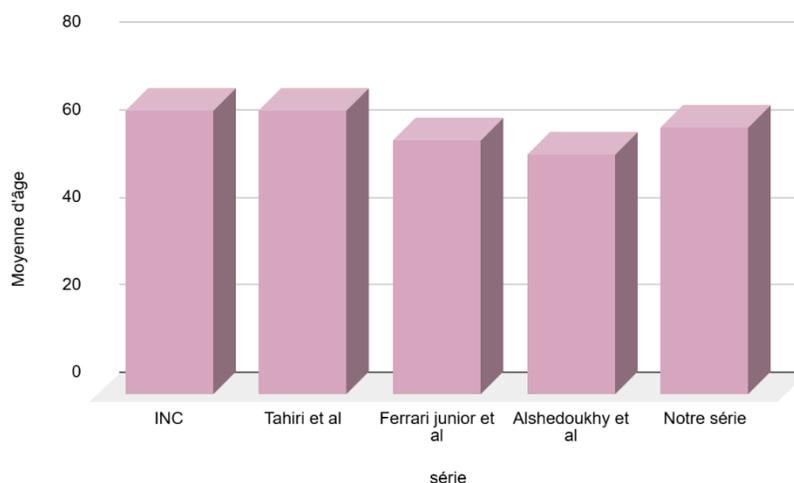
### **3.Age**

En France, l'âge moyen au moment du diagnostic selon l'Institut National du Cancer est de 68 ans chez les hommes et 62 ans chez les femmes.[139]

Similairement à ces données , une étude menée au niveau local par L.Tahiri Elousrouti et al au sein de l'hôpital universitaire Hassan II de Fés a révélé un âge moyen de patients diagnostiqués de mélanome à 65 ans .[133]

Une étude menée par Ferrari Júnior et Al[140] à Sao Paulo au Brésil en 2008 sur une durée s'étendant de 1993 à 2006 concernant 364 cas de mélanome cutané objective que l'âge moyen des patients correspond à 58.9 ans. Un âge moyen encore plus jeune a été décrit dans l'étude de A. Alshedoukhy et al menée sur une durée de 13 ans en Arabie saoudite et qui correspond à 55.5 ans indifféremment du sexe.

Similairement aux données rapportées dans la littérature notre série objective une moyenne d'âge de 61.8 ans.



**Figure 38: Moyennes d'âges de diagnostic du mélanome cutané selon les différentes séries de littérature**

#### **4.Topographie**

Parmi les populations caucasiennes, le mélanome est plus fréquemment observé sur le dos et les épaules des hommes et sur les membres inférieurs des femmes.[141]

Ce constat a été étayé par d'autres données de la littérature notamment par l'étude indienne menée par Radhika et al [142] ainsi que par une étude iranienne [143] où les membres inférieurs présentaient la localisation la plus fréquente du mélanome cutané,

Cependant, Green et al [144] ont rapporté dans leur étude que les populations des régions situées à faible latitude, comme l'Australie, ne présentent pas des schémas de distribution similaires. En revanche, les Australiens des deux sexes signalent le plus souvent des mélanomes sur des régions anatomiques à forte exposition solaire, comme la tête et le cou.

Dans une étude iranienne menée sur 10 ans intéressant 450 cas de mélanome cutané, près de la moitié des mélanomes ont été découverts sur les extrémités (49 %), en particulier sur les parties acrales (37 %). Au total, 158 cas de mélanome (36 %) étaient localisés sur le visage.[145]

Dans notre étude, le site de localisation le plus fréquent du mélanome cutané était observé au niveau du membre inférieur.

## 5. Facteurs de risque

Le mélanome cutané est une pathologie multifactorielle qui dépendant essentiellement de l'exposition aux UV (période et intensité) .D'autres facteurs ont toutefois été identifiés et impliqués dans la genèse du mélanome cutané, regroupés dans le tableau ci-dessous ;

**Tableau 6:Facteurs de risque du mélanome [146]**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Impact</b>
<b>Exposition aux rayons UV</b>	- <b>Cumulative</b> : Peut influencer le risque dans les régions de la tête et du cou.
	- <b>Sporadique</b> : Une exposition intense, intermittente, ainsi que des coups de soleil avec cloques durant l'enfance et l'adolescence, augmentent le risque.
<b>Exposition artificielle aux UV</b>	L'utilisation de lits de bronzage augmente significativement le risque. L'exposition aux UV avec psoralène peut également accroître le risque.
<b>Antécédents familiaux</b>	La présence de mélanome chez un parent au premier ou au deuxième degré augmente le risque. Le syndrome familial de mélanomes atypiques dans un contexte d'antécédents de mélanome confère un risque encore plus élevé.
<b>Nævus dysplasiques</b>	Marqueurs d'un risque accru. L'impact augmente avec des antécédents familiaux.
<b>Autres nævus</b>	Un grand nombre de nævus mélanocytaires ou des nævus géants pigmentés congénitaux augmentent le risque.
<b>Âge</b>	L'incidence liée à l'âge augmente avec le vieillissement.

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée

<b>Genre</b>	Plus fréquent chez les hommes globalement. Plus fréquent chez les femmes jusqu'à 40 ans, puis ratio 2:1 en faveur des hommes à 80 ans.
<b>Type de peau/ethnicité</b>	Incidence plus élevée chez les personnes à peau claire, cheveux roux, celles qui brûlent facilement, bronzent peu et présentent des taches de rousseur.
<b>Profession</b>	Risque plus élevé chez les travailleurs en intérieur, ceux ayant un niveau d'éducation ou de revenus élevés, ainsi que les pilotes et les pompiers.
<b>Statut socio-économique</b>	Augmentation du risque avec des revenus plus élevés.
<b>Radiations ionisantes</b>	Association possible.
<b>Produits chimiques et polluants</b>	Association possible avec une exposition à l'arsenic.
<b>Régime alimentaire et nutriments</b>	Un indice de masse corporelle (IMC) élevé peut augmenter le risque.

### **A.Exposition aux rayons ultraviolets**

L'exposition aux UV est le principal facteur de risque du mélanome de la peau. Il est connu que la lumière UV induit des produits de l'ADN qui peuvent parfois échapper aux systèmes de réparation et induire des erreurs dans la réplication de l'ADN ainsi que des mutations ultérieures dans les molécules de signalisation cellulaire et, finalement, une carcinogenèse.[146] .

Ce qui explique que les patients atteints de xeroderma pigmentosum (XP), une défaillance héréditaire du système de réparation par excision de nucléotides (NER), ont un risque jusqu'à 20 000 fois plus élevé de cancer de la peau.[147]

De plus, les données épidémiologiques étayent fortement le lien entre l'exposition aux rayons UV et le développement du mélanome cutané. Il a été démontré dans plusieurs séries de la littérature [148][149] [150] que les coups de soleil fréquents, en particulier pendant l'enfance , augmentent le risque de mélanome cutané. [151]

Initialement, on pensait que le type de rayonnement UV responsable de l'induction de néoplasmes cutanés était principalement, voire exclusivement, le rayonnement UV-B (280–315 nm).

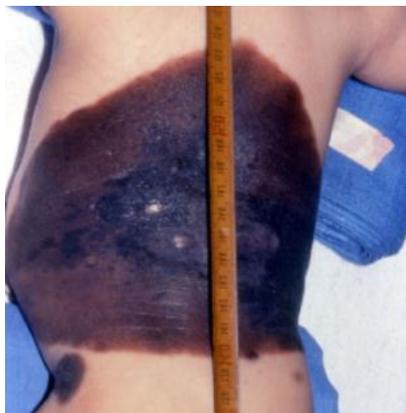
Ces dernières années, cependant, il est devenu de plus en plus évident que l'exposition aux UV-A (315–400 nm), qui étaient auparavant considérés comme plus sûrs, pourrait également contribuer au développement de mélanome [152] étant donné leur capacité à provoquer des coups de soleil chez l'homme. Ainsi, l'utilisation de la thérapie aux rayons UVA avec le psoralène pour le traitement du psoriasis a également été associée à un risque accru de mélanome.

Dans notre série, une notion d'exposition au soleil a été rapportée chez 41% des patients.

### **B.Naevus**

Les nævus mélanocytaires sont des accumulations bénignes de mélanocytes qui peuvent être congénitaux ou acquis. Le risque de mélanome varie en fonction du type, de la taille, du nombre et de la localisation des nævus. Dans environ 25 % des cas, le mélanome survient sur un nævus préexistant. [153]

Le risque de mélanome a été directement corrélé au nombre total de nævus bénins qu'ils soient dysplasiques ou non .Il est environ 1,5 fois plus élevé chez les personnes ayant 11 à 25 nævus comparé aux sujets portant moins de  $\leq 10$  nævus et semble doubler à chaque augmentation de 25 nævus. [154][155][156][157]



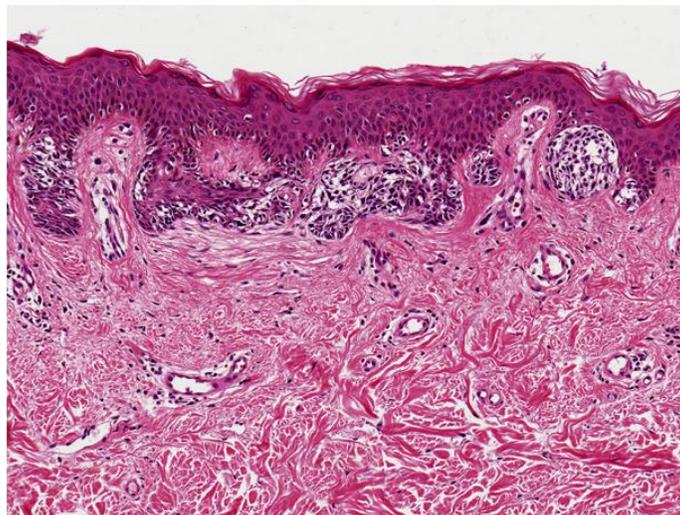
**Figure 39:Naevus congénital géant[158]**

De manière similaire, les nævus plus grands (particulièrement  $> 5$  mm) sont associés à un risque plus élevé de mélanome[159][160] tandis que Les nævus

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
géants (>20 cm) sont associés à un risque significativement plus élevé de  
mélanome.[161]

Les nævus dysplasiques (c'est-à-dire les nævus mélanocytaires avec atypie cytologique) sont associés à un risque accru de mélanome[162]pouvant évoluer dans jusqu'à 29 % à 49 % des cas vers la malignité [163]

Dans ce même contexte , Saginala et al [164] ont révélé dans leur étude que les personnes ayant plus de 100 grains de beauté ont un risque sept fois plus élevé de développer un mélanome par rapport à celles ayant moins de 15 grains de beauté ; raison pour laquelle les directives suggèrent que ces grains de beauté doivent être surveillés sur la base des critères ABCDE et, en cas de suspicion, réséqués avec des marges d'au moins 2 mm [165].



**Figure 40:coupe histologique d'un naevus dysplasique jonctionnel avec une zone focale de mélanome in situ[166]**

### **C. Antécédents familiaux**

Les antécédents familiaux de mélanome représentent un facteur de risque majeur. Des études menées dans cette perspective par Cho et al [167][168] ont démontré que les patients ayant un parent au premier degré atteint de mélanome présentent un risque environ deux fois supérieur de développer cette maladie, un risque qui a tendance à s'accroître en présence d'autres facteurs prédisposants.

Ainsi, environ 10 % des mélanomes surviennent dans des familles avec une prédisposition héréditaire à cette maladie. [169] Deux gènes à forte pénétrance sont clairement associés au mélanome héréditaire à savoir le gène CDKN2A et le gène CDK4. [170]

20 à 40 % des cas de mélanomes héréditaires découlent de mutations affectant CDKN2A ce qui représente environ 0,2 à 1 % de l'ensemble des mélanomes. [171] En revanche, les mutations de CDK4 restent rares, ayant été identifiées dans moins de 15 familles dans le monde, positionnant CDKN2A comme le principal gène de prédisposition au mélanome découvert à ce jour. [172]

### **D. Phototype**

La pigmentation de la peau est un autre facteur de risque indiscutable et non modifiable influençant la probabilité de transformation maligne cutanée [173]

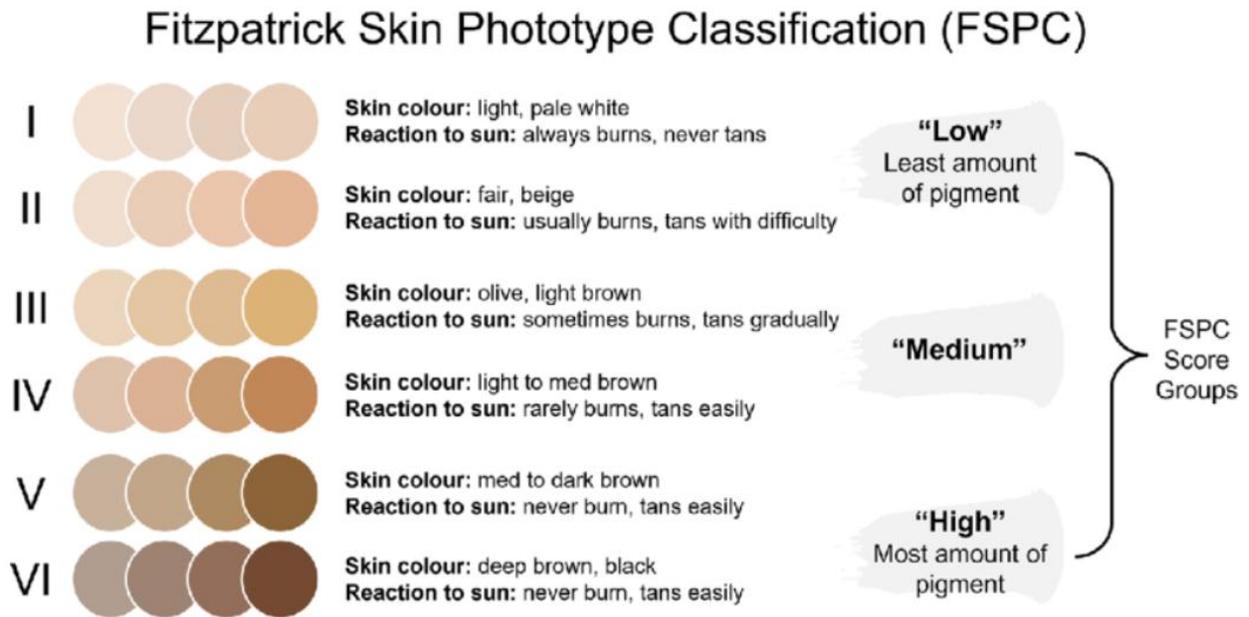
Dans la fin de standardiser ce concept de pigmentation cutanée, la classification de Fitzpatrick a été établie et validée permettant de distinguer les

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 différents phototypes en fonction de la couleur de la peau et des yeux, ainsi que  
 de la manière dont les patients réagissent au soleil, que ce soit par des coups de  
 soleil ou un bronzage.[174] [175]

Ce qui a permis d'aboutir à la conclusion suivante : les individus à teint  
 clair et ayant des taches de rousseur présentent une photosensibilité accrue par  
 rapport à ceux avec un type de peau plus foncé, ce qui est associé à un risque  
 accru de mélanome. [176]

**Tableau 7: Type de peau Fitzpatrick selon le phénotype et l'exposition au soleil.**  
**Adapté de Freedberg et al [177] et de la Classification Internationale des**  
**Maladies pour l'Oncologie [178]**

Type de peau	Phototype	Réponse à l'exposition au soleil
I	Peau blanche, très claire ; taches de rousseur ; cheveux rouges ou blonds ; yeux bleus	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Peau blanche ; cheveux clairs ou blonds ; yeux bleus, noisette ou verts	Brûle facilement , bronze légèrement
III	Peau blanche ou olive ; peau claire avec n'importe quelle couleur d'yeux ou de cheveux	Parfois une légère brûlure, bronze progressivement
IV	Peau brune (typique de la peau caucasienne méditerranéenne)	Brûle rarement, bronze avec facilité
V	Peau brune foncée (types de peau moyen-orientaux)	Brûle très rarement, bronze facilement
VI	Peau noire	Ne brûle jamais, bronze très facilement



**Figure 41 :La classification de Fitzpatrick des phototypes de peau [179]**

**Tableau 8: Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané d'après une méta analyse de Gandini et al [180]**

Facteur de risque	Comparaison	RR (IC à 95%)
Densité des éphélides	Élevée vs. Faible	2,10 (1,80, 2,45)
Phototype	I vs. IV	2,09 (1,67, 2,58)
	II vs. IV	1,84 (1,43, 2,36)
	III vs. IV	1,77 (1,23, 2,56)
Couleur des yeux	Bleus vs Foncés	1,47 (1,28, 1,69)
	Verts vs Foncés	1,61 (1,06, 2,45)
	Marrons vs Foncés	1,52 (1,26, 1,83)
Couleur des cheveux	Roux vs Foncés	3,64 (2,56, 5,37)
	Blonds vs Foncés	1,96 (1,41, 2,74)
	Chatain clair vs Foncés	1,62 (1,11, 2,34)
Couleur de la peau	Claire vs Foncée	2,06 (1,68, 2,52)

### **E. Immunosuppression**

Il a été démontré par de nombreuses études [181][182][183] que de faibles doses d'UVA et d'UVB diminuent l'immuno-surveillance en altérant la présentation des antigènes et l'activation des cellules T et des cellules NK contre les cellules de mélanome aberrantes. Sans surprise, un risque accru de mélanome a été mis en évidence chez les patients immunodéprimés (en attente de greffe d'organe, traités par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques, atteints de maladie de Hodgkin). [184][185]

Ces résultats peuvent également expliquer pourquoi le mélanome est particulièrement sensible à l'immunothérapie notamment à l'ipilimumab , un inhibiteur de CTLA-4.

### **F. Antécédents personnels de mélanome**

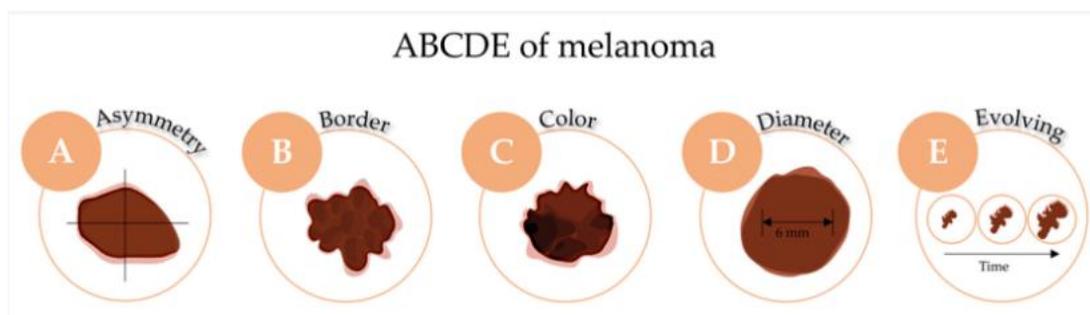
Un antécédent personnel de mélanome , quelle que soit son étiologie initiale, à savoir une exposition excessive aux rayons UV ou une anomalie génétique ; présentera toujours un risque de 3 % à 8 % de développer un nouveau mélanome. De surcroît , les patients ayant des antécédents de tumeur cutanée non mélanocytaire ont un risque relatif de deux à sept fois supérieur , d'où la nécessité de porter une attention particulière à la surveillance de cette catégorie de patients.[186]

## V.ASPECTS CLINIQUES

### 1.Diagnostic positif

L'aspect clinique du mélanome varie selon son sous-type .Une première approche diagnostique repose sur l'analyse des caractéristiques des lésions suspectes, regroupées sous l'acronyme ABCD en 1985, comprennent une asymétrie de la lésion, des bords irréguliers, présentant des invaginations et des évaginations ,une hétérogénéité des couleurs (variables du brun foncé au noir, rouge, bleu, gris, blanc) et un diamètre  $\geq 6$  mm. [187]

En termes d'histoire de la lésion, le mélanome est presque toujours en croissance et change de forme et/ou de couleur ,d'où l'inclusion récente de « l'évolution » comme critère « E » permettant une augmentation de la sensibilité de sa détection[188]



**Figure 42: Règle ABCDE pour le diagnostic du mélanome cutané[189]**

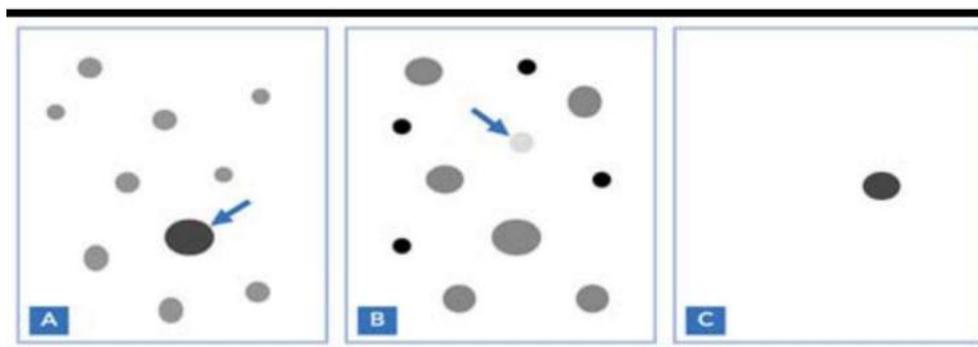
Une ulcération et une composante nodulaire peuvent également se développer avec l'évolution de la tumeur et ne pas présenter les caractéristiques diagnostiques susmentionnées. Dans ce cas, la règle EFG, qui signifie Élevé, Ferme et En croissance ( Elevated Firm and Growing), est pertinente pour inciter à l'excision d'un mélanome potentiellement agressif .[189]

D'autres signes/symptômes peuvent indiquer le caractère malin d'une lésion cutanée : démangeaisons, douleur, saignement, début d'écaillage, début de suppuration ou apparition d'une croûte. Ces dernières caractéristiques sont tout de même liées à des mélanomes qui sont souvent à un stade déjà avancé.

La sensibilité du diagnostic clinique par des dermatologues expérimentés est difficile à évaluer mais estimée à environ 70 % [190]. Moins fréquemment, le mélanome peut être hypo ou amélanotique, ce qui rend sa reconnaissance particulièrement difficile. Toutefois avec l'incorporation des critères ABCDE, la précision diagnostique de l'examen à l'œil nu pour le mélanome a été estimée à environ 65 % dans l'ensemble.[191][192]

En pratique, le diagnostic clinique du mélanome repose sur :

- l'examen visuel cutané du corps entier pour la détection de lésions présentant un ou plusieurs des critères ABCDE mentionnés ci-dessus ;
- l'analyse comparative intra-individuelle, connue sous le signe du vilain petit canard , cette règle stipule que les nævi d'un individu ont tendance à se ressembler, ainsi une lésion cutanée qui se présente différemment de toutes les autres est souvent la plus suspecte de malignité[193];



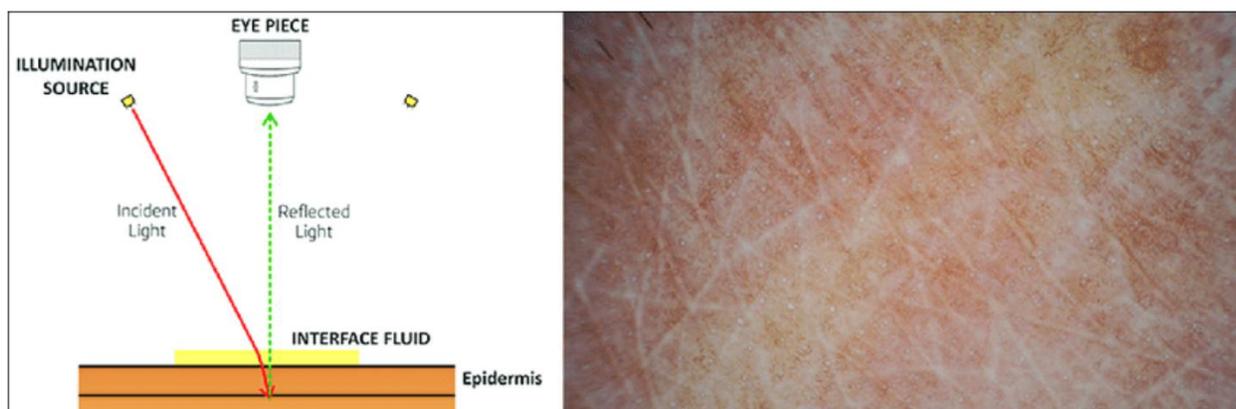
**Figure 43:Le concept du vilain petit canard [194]**

- l'évaluation de l'évolution des lésions par auto surveillance. Plusieurs études ont mis en évidence que l'efficacité de l'auto-examen cutané est considérablement augmentée par l'utilisation de la photographie du corps entier qui fournit une cartographie servant de référence à la documentation de l'évolution lésionnelle. [195][196]

## **2.Dermatoscopie**

La dermatoscopie ,(aussi appelée dermatoscopie, microscopie par épiluminescence ou épiscopie) est une méthode non invasive servant à examiner les lésions cutanées[194] à l'aide d'un instrument portatif, muni d'une lentille grossissante (un dermoscope) et d'une source lumineuse[197]. La dermatoscopie permet de visualiser adéquatement les structures superficielles et sous-jacentes de la peau, non seulement en les voyant sous une loupe, mais aussi en éliminant la réflexion et la diffraction de la lumière à la surface [198] ce qui améliore considérablement la précision du diagnostic du mélanome par rapport à l'examen clinique à l'œil nu.

La dermoscopie utilise une loupe portative appelée dermatoscope, éclairée soit par une lumière polarisée, soit par une lumière non polarisée combinée à un liquide interface (huile, alcool ou gel) qui élimine les reflets de surface, permettant d'examiner les structures et les vaisseaux sanguins au niveau de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique et du derme superficiel.[199]



**Figure 44: Dermoscopie non polarisée : (a) La lumière incidente en présence de fluide d'interface pénètre dans les couches superficielles de la peau. (b) Peau normale montrant un motif réticulaire brun clair (×10).[200]**

Ces deux techniques sont comparables pour évaluer les motifs dermoscopiques globaux, mais certaines structures sont mieux observées avec l'une ou l'autre. La lumière non polarisée permet une meilleure visualisation des couches superficielles alors que la lumière polarisée reste plus adaptée à l'observation des couches profondes,

En ce qui concerne le grossissement ; il varie entre 6x et 100x, le plus courant étant 10x. Cet examen dermoscopique peut être réalisé à l'aide d'une loupe portative, d'une lentille adaptée à une caméra numérique standard ou d'un dermatoscope numérique connecté à un système d'imagerie numérique. [201]

Méthode d'analyse dermatoscopique des motifs

L'analyse des motifs, proposée par Pehamberger et al. après une étude de 3000 lésions pigmentées [202] est une méthode qui reconnaît les différentes catégories diagnostiques en se basant sur les caractéristiques globales et les spécificités locales de chaque lésion pigmentaire Elle est souvent privilégiée par les dermatologues experts.

**Tableau 9: Différents motifs dermoscopiques d'une lésion mélanomateuse.**

Type de lésion	Motifs globaux	Caractéristiques locales courantes
Mélanome	<p>Motif multi-composant (3 motifs ou plus)</p> <p>Motif non spécifique (principalement sans structure ou 2 motifs, irréguliers)</p> <p>Motif parallèle (le long des crêtes)</p>	<p>Stries irrégulières ou projections linéaires périphériques (streaming radial et pseudopodes)</p> <p>Points ou globules irréguliers</p> <p>Réseau pigmentaire atypique</p> <p>Zones irrégulières brunes ou noires sans structure</p> <p>Structures blanchâtres/chrysalides</p> <p>Zone de régression</p> <p>Tache d'encre atypique</p> <p>Voile bleu-blanc</p> <p>Vaisseaux ponctués ou linéaires avec distribution polymorphe</p>

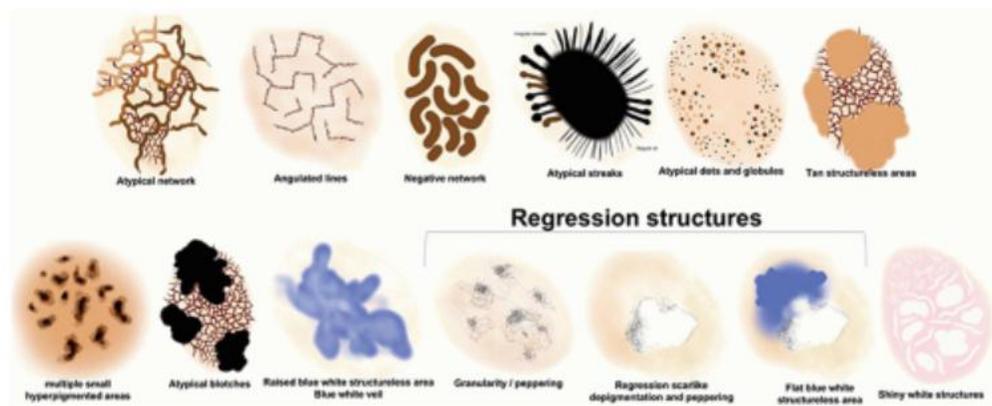


Figure 45:Caractéristiques dermoscopiques courantes du mélanome cutané  
[203]

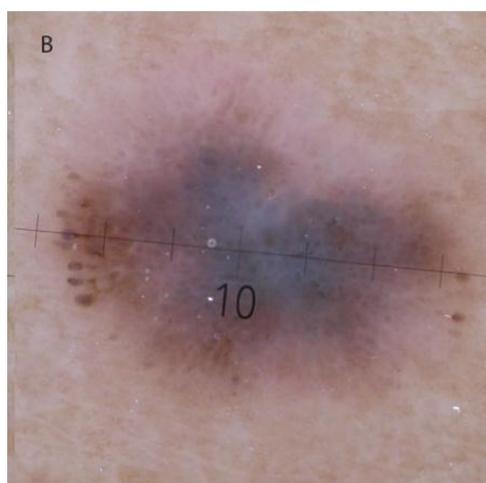
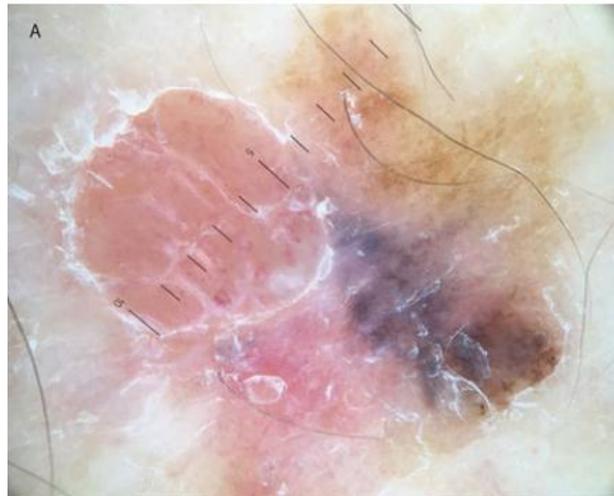


Figure 46:Pseudopodes distribués de manière irrégulière à la périphérie d'un mélanome[204]



**Figure 47: lésion pigmentée mélanocytaire hétérogène avec nodule ulcéré [206]**



**Figure 48: Motif à plusieurs composants évocateur de mélanome [204]**

Algorithmes utilisés pour le diagnostic dermoscopique du mélanome cutané.

A l'origine, l'usage de la dermatoscopie reposait sur la méthode complexe d'analyse des motifs de la lésion mélanocytaire citée précédemment et dont l'efficacité dépendait essentiellement de l'expertise de l'opérateur. Puis on a

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 assisté au développement d'algorithmes permettant aux médecins moins  
 expérimentés de tirer profit de cet outil diagnostique .[207]

**Tableau 10:Tableau regroupant l'ensemble des algorithmes utilisés pour le  
 diagnostic dermoscopique des lésions mélanocytaires[213]**

Méthode	Composantes et leurs scores	Formules et interprétation
Liste de vérification à trois points[208]	<b>Asymétrie</b> en couleur ou en structure : 1 point	Un total de <b>2 ou plus</b> indique un mélanome ou un carcinome basocellulaire
	<b>Lignes réticulées irrégulières</b> avec des lignes épaissies et des trous irréguliers : 1 point	
	<b>Pigmentation bleue ou blanche</b> : 1 point	
Système de score de Menzies [209]	<b>Caractéristiques négatives</b> (symétrie du motif sur tous les axes et une seule couleur)	Si une lésion remplit ces caractéristiques négatives , elle est considérée comme non mélanomateuse.
	<b>Caractéristiques positives :</b>  1.Zone bleue sans structure (voile bleu-blanc).  2.Multiples points bruns.  3.Pseudopodes : projections bulbeuses asymétriques.  4 .Lignes radiales segmentaires (irrégulières).	Les lésions présentant une ou plusieurs de ces caractéristiques sont suspectes de mélanome

	<p>5.Zones blanches sans structure (cicatrices dépigmentées).</p> <p>6.Points ou amas noirs périphériques.</p> <p>7.Cinq à six couleurs (gris, noir, bleu, brun foncé, brun clair, rouge).</p> <p>8.Multiples points bleus ou gris.</p> <p>9.Lignes réticulées épaisses.</p>	
Règle révisée des sept points [210]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lignes réticulées épaisses ou de couleurs variables :1 point</li> <li>▪ Zone bleue sans structure (voile bleu-blanc) :1 point</li> <li>▪ Motif vasculaire atypique :1 point</li> <li>▪ Lignes radiales irrégulières :1 point</li> <li>▪ Zones sans structure irrégulières (taches) :1 point</li> <li>▪ Points/amas irréguliers : 1 point</li> <li>▪ Structures de régression (zones blanches cicatricielles ou points bleus granuleux) : 1 point</li> </ul>	Un total de 1 ou plus recommande une excision.
Système de score CASH[211]	<p><b>Couleurs</b> brun clair, brun foncé, rouge, noir, blanc,bleu :1 point par couleur</p> <p><b>Désordre architectural</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucun/léger :0</li> <li>▪ Modéré : 1</li> <li>▪ Marqué : 2</li> </ul> <p><b>Symétrie :</b></p> <p>Biaxiale : 0</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 8 : probablement bénin</li> <li>• 8 : suspect de mélanome</li> </ul>

	<p>Monoaxiale : 1</p> <p>Asymétrie biaxiale : 2</p> <p><b>Homogénéité/Hétérogénéité</b> : 1 point par structure (points/amas, lignes radiales, zone bleue sans structure, structures de régression, zones sombres irrégulières, vaisseaux polymorphes).</p>	
<p>Méthode "Chaos and Clues"[212]</p>	<p><b>Chaos</b> : asymétrie de structure ou de couleur.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si absent : aucune action requise.</li> <li>• Si présent : rechercher des indices</li> </ul> <p>• <b>Indices</b> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zone sans structure excentrique (asymétrique).</li> <li>2. Lignes épaisses réticulées ou ramifiées.</li> <li>3. Structures grises ou bleues.</li> <li>4. Points ou amas noirs à la périphérie.</li> <li>5. Lignes radiales ou pseudopodes segmentaires.</li> <li>6. Lignes blanches plus pâles que la peau normale avoisinante.</li> <li>7. Vaisseaux polymorphes.</li> <li>8. Lignes parallèles chaotiques sur les crêtes ou les ongles.</li> </ol>	<p>La présence de chaos et d'au moins un indice indique une biopsie.</p>

<p>Règle ABCD ou ABCDEFG :.</p>	<p><b>Asymétrie</b> : 0, 1 ou 2 axes (dans les contours, la couleur ou la structure).</p> <p><b>Bord</b> : arrêt brutal du motif pigmentaire à la périphérie (0–8 secteurs).</p> <p><b>Couleurs</b> : jusqu'à six couleurs (blanc, rouge, brun clair ou foncé, bleu-gris, noir).</p> <p><b>Structures dermoscopiques</b> : lignes réticulées, zones sans structure, lignes ramifiées, points ou amas (1–5).</p> <p><b>Pour les mélanomes nodulaires</b> : surélevés, fermes et croissants depuis au moins 1 mois</p>	<p>Score total=(A×1.3) +(B×0.1)+(C×0.5)+ (D×0.5)</p> <p>&lt; 4,75 : nævus bénin</p> <p>4,75 – 5,45 suspicion de mélanome</p> <p>5,45 : mélanome</p>
---	--	---

### 3. Microscopie Confocale de Réflectance MCR

L'imagerie non invasive avec la MCR (Microscopie Confocale de Réflectance) est également un ajout précieux à l'arsenal du dermatologue. La MCR utilise la diffusion arrière de la lumière laser pour fournir des images in vivo avec une résolution proche de celle des coupes histologiques. Le contraste en niveaux de gris est fourni par la réflectance différentielle des noyaux, qui apparaissent sombres, et du cytoplasme (kératine, mélanine, collagène et organites), qui apparaît brillant. La mélanine est particulièrement réfractive, ce qui fait de la MCR une modalité prometteuse pour l'évaluation des lésions mélanocytaires.

Du point de vue théorique, la RCM (microscopie confocale par résonance) pourrait être utilisée dans toute lésion clinique ou dermoscopique équivoque

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
suspecte de cancer de la peau. Cependant, le choix des lésions ou des patients  
devant subir un examen RCM est crucial, cette technique est actuellement limitée  
à quelques centres et unités spécialisées dans le cancer de la peau.[214]

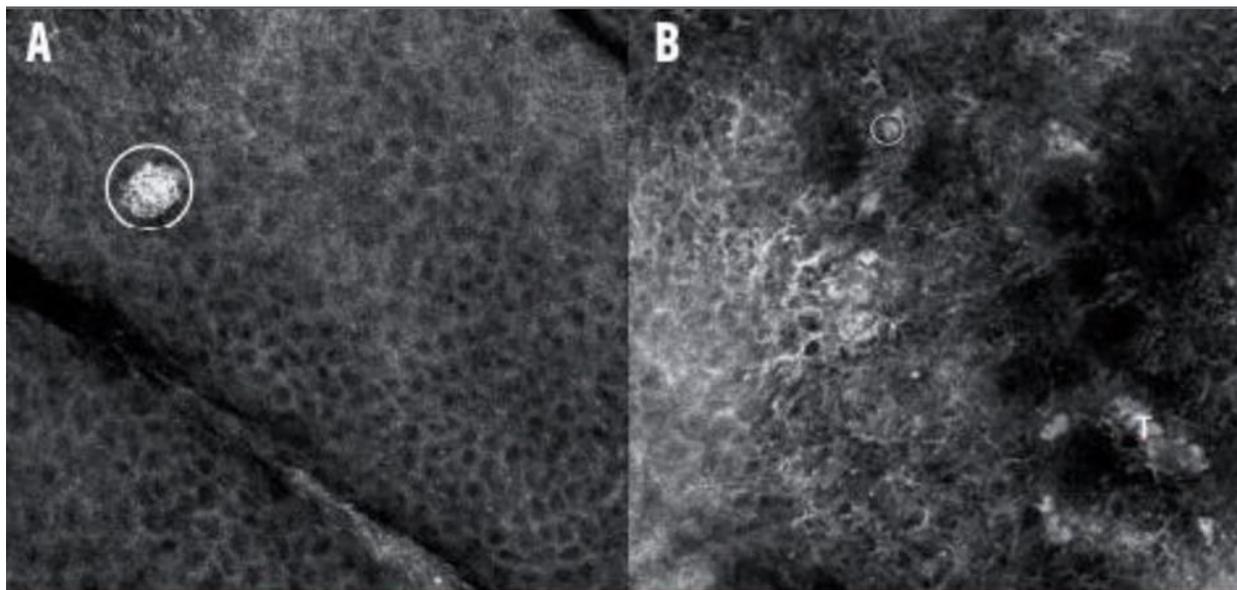
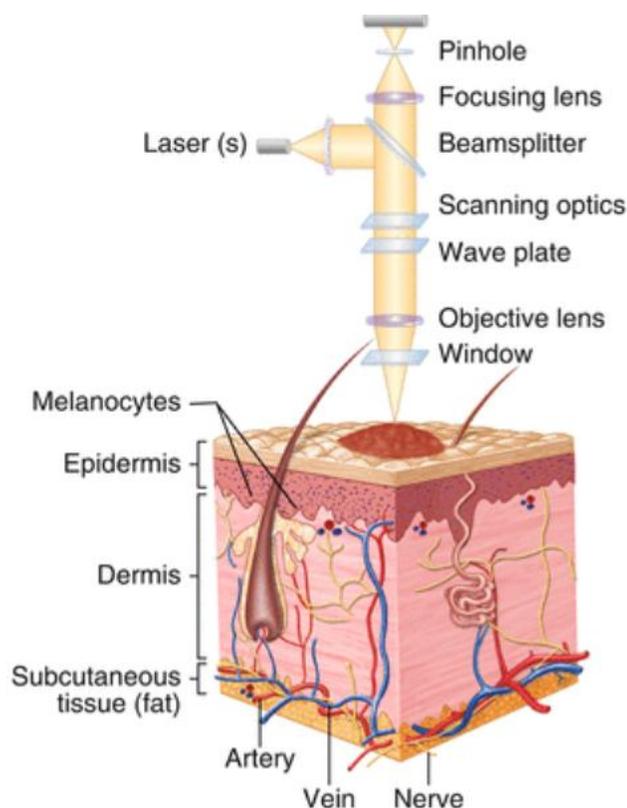


Figure 49:Aspect en MCR du mélanome :cellules pagétoïdes rondes dans l'épiderme ,papilles non marginées et cellules atypiques à la jonction dermo-hypodermique[215]



**Figure 50:Image illustrant les différents constituants d'un MCR.[216]**

## **VI .ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE**

Au stade de tumeur primitive, le diagnostic de malignité repose sur l'examen anatomopathologique qui permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic clinique et d'apporter des éléments pronostiques indispensables au clinicien .Plusieurs paramètres sont importants pour avoir une performance optimale de l'examen anatomopathologique notamment l'expérience de l'anatomo-pathologiste, la qualité de la biopsie-exérèse et la précision des données cliniques.

## 1. Types de prélèvement [214]

### a. Biopsies simples et biopsies-exérèses

Diverses techniques de biopsie sont utilisées pour établir un diagnostic pathologique de mélanome, Selon les directives 2024 du National Comprehensive Cancer Network pour le mélanome cutané (NCCN Cutaneous Melanoma), les considérations suivantes sont recommandées pour un diagnostic optimal et une prise en charge ultérieure :

#### Biopsie excisionnelle :

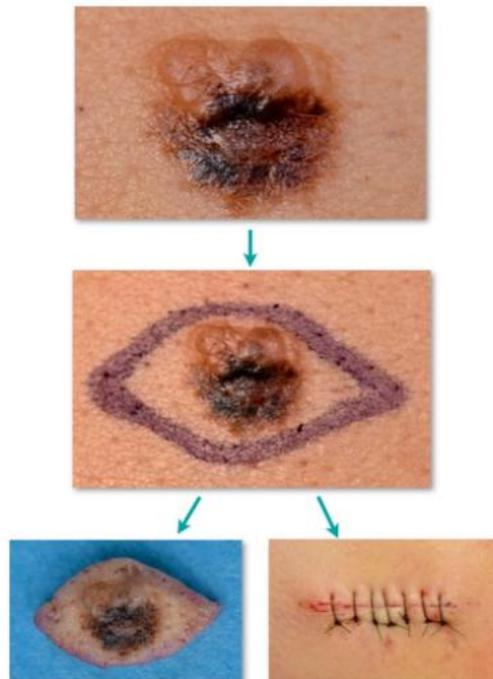
Une biopsie excisionnelle avec des marges de 1 à 3 mm est préférable, utilisant des techniques telles que la saucerisation, le curetage profond, la biopsie au punch pour les lésions de petit diamètre en réalisant une excision elliptique atteignant la graisse sous-cutanée. Des marges plus larges doivent être évitées pour permettre une cartographie lymphatique ultérieure précise.

#### Biopsie incisionnelle ou au punch :

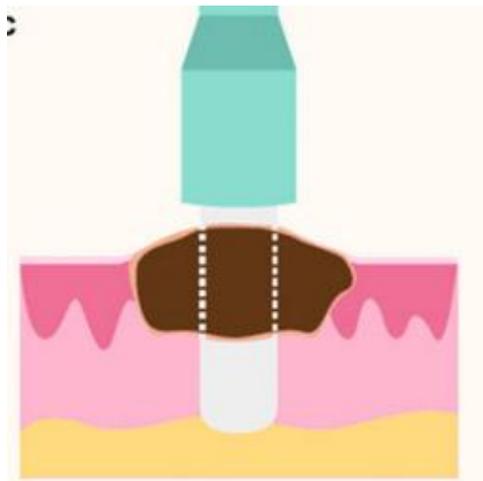
Une biopsie incisionnelle ou au punch au coeur de la partie cliniquement la plus épaisse ou la plus atypique de la lésion est acceptable, en particulier dans certaines zones anatomiques, telles que la paume, la plante des pieds, les doigts, le visage et l'oreille, ou pour les lésions étendues.

#### Biopsie par curetage (shave biopsy) :

Une biopsie superficielle ou tangente par curetage peut compromettre le diagnostic pathologique et l'évaluation complète de l'épaisseur de Breslow, mais elle est acceptable lorsque l'indice de suspicion est faible. Cependant, une biopsie par curetage large peut être optimale pour évaluer histologiquement un



**Figure 51: Biopsie excisionnelle d'une lésion mélanocytaire suspecte [217]**



**Figure 52: biopsie au punch [218]**

### b. Marges d'exérèse

La marge d'exérèse est déterminée en fonction de la nature de la lésion. Pour un mélanome avéré visiblement invasif, la marge initiale recommandée sera d'1cm d'emblée, allant jusqu'à l'hypoderme et respectant l'aponévrose. L'indication et la taille de la reprise dépendront de l'épaisseur selon l'indice de Breslow. Pour une lésion mélanique ambiguë atypique mais sans aspect malin franc, l'exérèse doit être complète avec une marge de 0,5 cm au moins pour les lésions minces et d'1 cm en général pour les lésions épaisses.

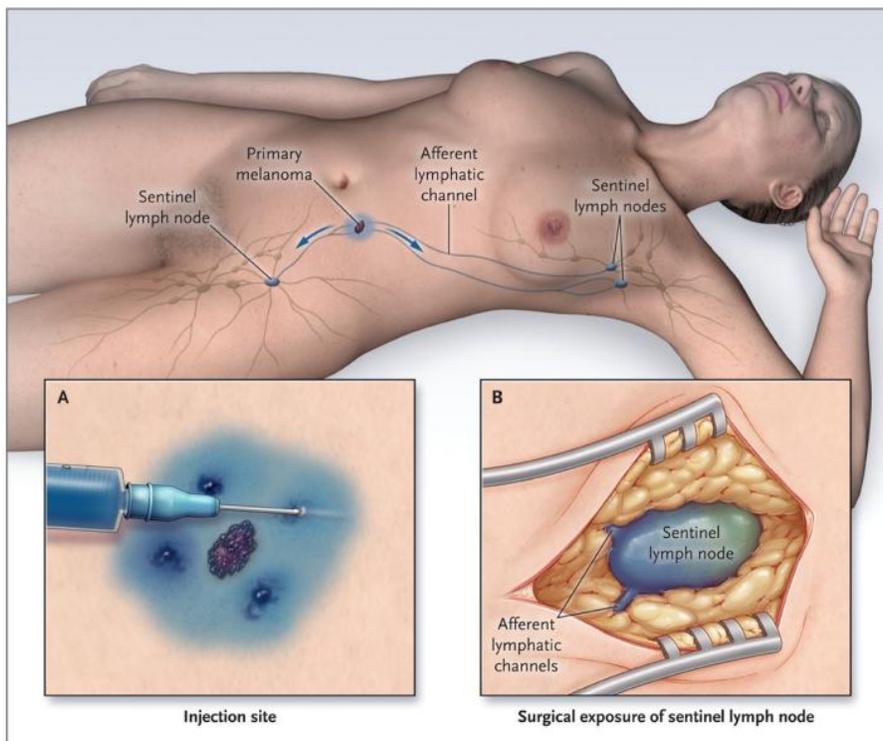
### c. Ganglion sentinelle [219]

La dissémination des cellules du mélanome du site primaire d'apparition vers des organes distants se produit par un processus complexe en plusieurs étapes qui commence par la migration des cellules malignes dans les vaisseaux lymphatiques situés dans le microenvironnement de la tumeur primaire et leur transport ultérieur vers la station ganglionnaire de drainage. Dans ce dernier, le premier ganglion à être impliqué est défini comme le ganglion sentinelle (GS).

Les directives du NCCN recommandent d'envisager une biopsie du ganglion sentinelle dans les tumeurs dont la profondeur de la tumeur selon la méthode de Breslow est comprise entre 0,8 et 1 mm avec ou sans ulcération ou < 0,8 mm avec ulcération, compte tenu de la probabilité plus élevée de biopsie du ganglion sentinelle positive.

En cas de ganglion(s) sentinelle(s) envahi(s), un curage à visée thérapeutique est réalisé dans un second temps. Concernant notre étude, 2 cas

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
de prélèvements étaient des biopsies ganglionnaires, qui ont nécessité le recours  
à l'immunohistochimie.



**Figure 53: Procédure du ganglion sentinelle.[220]**

## **2. Etude macroscopique**

L'étude macroscopique des pièces opératoires de mélanomes, comme pour toute pièce d'exérèse, consiste à passer de l'échantillon fixé à la mise en cassette pour la préparation éventuelle de lames à l'étude histopathologique. Lors d'un examen minutieux à l'œil nu, le pathologiste choisit et détermine le nombre de foyers à prélever pour l'étude microscopique.

L'objectif final de cette étape est de détecter les facteurs pronostiques macroscopiques, tels que :

- La localisation de la lésion.
- La taille tumorale.
- La distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse chirurgicale.

L'étape qui suit correspond à la confection des préparations histologiques en suivant une procédure technique complexe et relativement longue, allant du spécimen brut à la lame histologique prête à être examinée.

### **3. Etude microscopique**

L'examen histologique permet de :

- Confirmer la nature mélanocytaire de la tumeur.
- Établir la malignité de la tumeur qui repose principalement sur des critères architecturaux et cytologiques.
- Évaluer les facteurs histopronostiques : l'épaisseur (indice de Breslow, principal facteur pronostique) et le niveau d'invasion en profondeur dans le derme (niveau de Clark).

En cas de doute sur la nature mélanocytaire, l'immunohistochimie est nécessaire.

**a.Critères architecturaux**[221]

La nature mélanocytaire de la tumeur peut être facilement identifiée grâce à sa pigmentation, ainsi qu'aux caractéristiques morphologiques spécifiques, telles que les inflexions lentigineuses ou thécales avec une disposition en nids ou encore un étalement pagétoïde , typiques du contingent mélanocytaire intraépithélial.

Tandis que les critères architecturaux plaidant en faveur de la malignité sont essentiellement une taille tumorale de plus de 6 mm ; l'absence d'involution (de maturation) des cellules vers la profondeur contrairement aux cellules du naevus ; l'aspect des limites lésionnelles latérales qui est souvent asymétrique et la présence d'un polymorphisme cellulaire

**b.Critères cytologiques** [222]

□ Morphologie cellulaire atypique épithélioïde et/ou fusiforme :

**Cellules épithélioïdes** : Grandes, arrondies ou ovales, avec un cytoplasme abondant.

**Cellules fusiformes** : Allongées, ressemblant à des fibroblastes, souvent associées à des sous-types spécifiques de mélanomes (comme le mélanome desmoplastique). dans les variantes non pigmentées, peuvent être confondus avec des cellules de dérivation mésenchymateuse.

□ Taille cellulaire :

Les cellules tumorales sont plus grandes que les cellules de nævus bénin.

Augmentation de la taille nucléaire :Les noyaux sont significativement agrandis, dépassant 1,5 fois la taille des noyaux des kératinocytes basaux normaux.

□ Hyperchromasie nucléaire :

Les noyaux apparaissent plus foncés en raison d'une condensation excessive de la chromatine.

□ Nucléoles proéminents et éosinophiles :

Les nucléoles sont bien visibles, de couleur rouge cerise avec une coloration éosinophile au microscope, signe d'une activité transcriptionnelle élevée.

□ Microsatellites dans le mélanome

Les microsatellites sont des métastases cutanées ou sous-cutanées microscopiques situées :

À proximité du site primaire du mélanome, mais totalement discontinues de la tumeur principale et séparées de la lésion primaire par un stroma non affecté, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de connexion directe visible entre la tumeur primaire et les cellules métastatiques. La détection de microsatellites est un signe d'extension locale avancée de la maladie. Leur présence dans un échantillon

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
tumoral entraîne une classification automatique au stade III dans le système de  
stadification du mélanome de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer).

#### □ Réaction de l'hôte et modifications stromales

Modifications de l'épiderme lésionnel nécessitant une comparaison avec  
l'épiderme non tumoral pour détecter des altérations telles que : l'hyperplasie ,  
l'atrophie , l'ulcération.

Remaniements fibrotiques du derme : présence éventuelle d'un œdème  
interstitiel associé à l'inflammation dont l'Intensité et la distribution restent  
variables.

### **4.Sous-types histologiques de mélanome**

Dans les années 1960, le dermatologue Wallace Clark a révolutionné la  
classification du mélanome en proposant une approche basée sur les  
caractéristiques histologiques, remplaçant ainsi l'ancienne méthode centrée sur  
l'origine de la tumeur.[223] Il a identifié trois variantes histologiques principales:  
le mélanome superficiel extensif (SSM), le mélanome lentigineux malin (LMM) et  
le mélanome nodulaire (NM).[224] Bien que d'autres variantes, comme le  
mélanome lentigineux acral ou le mélanome desmoplasique, aient été décrites  
depuis, ces trois catégories restent des références.Toutefois il convient de  
rappeler que ces sous-types clinico-pathologiques ne sont pas inclus comme  
facteurs pronostiques dans la 8e édition actuelle du système de stadification du  
mélanome de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) .[225]

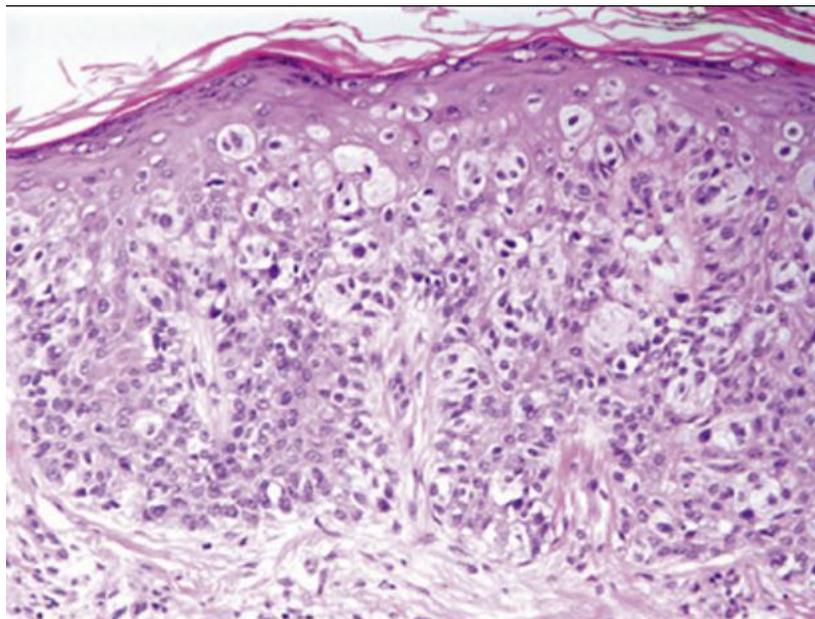
**a. Mélanome à propagation superficielle (SSM) [226]**

Le SSM est le type de mélanome le plus courant dans la population caucasienne, représentant 70 à 80 % de tous les mélanomes. Ce type de mélanome peut apparaître dans n'importe quelle localisation anatomique, le plus souvent sur le tronc chez les hommes et sur les extrémités inférieures chez les femmes. Le SSM peut apparaître de novo comme il peut se développer sur nævus préexistant associé à une exposition solaire intermittente.

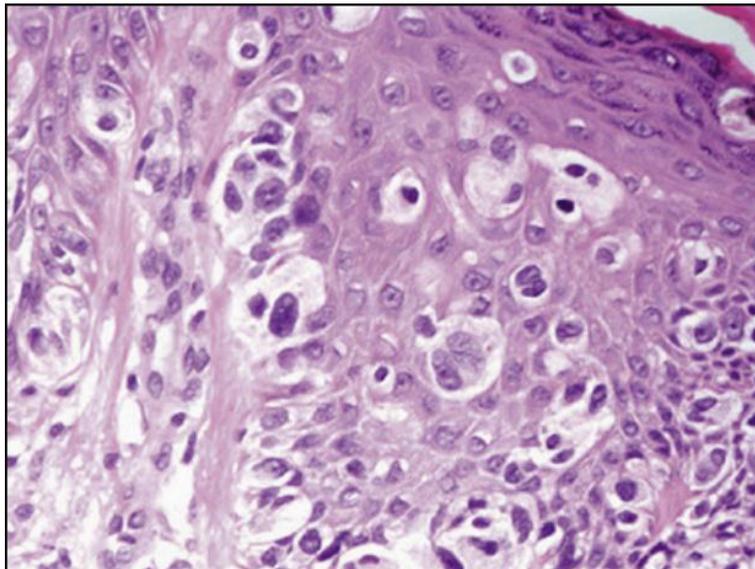
Il débute par une phase de croissance intra-épidermique horizontale ou radiale, apparaissant d'abord comme une lésion maculaire pigmentée qui évolue lentement vers une plaque, souvent avec de multiples couleurs et des zones pâles de régression. Une caractéristique histologique du mélanome in situ est la présence d'une composante horizontale dermo-épidermique avec une propagation pagétoïde de mélanocytes malins dans tout l'épiderme. Pour le SSM invasif, une phase de croissance verticale de la tumeur est observée avec des mélanocytes malins dans le derme se traduisant cliniquement par l'apparition d'un nodule noir ou rosé.

La composante dermique d'un mélanome à propagation superficielle comprend des caractéristiques telles que l'absence de maturation, l'activité mitotique, la réponse inflammatoire rapide et asymétrique de l'hôte et une fibrose focale occasionnelle avec néovascularisation (régression).

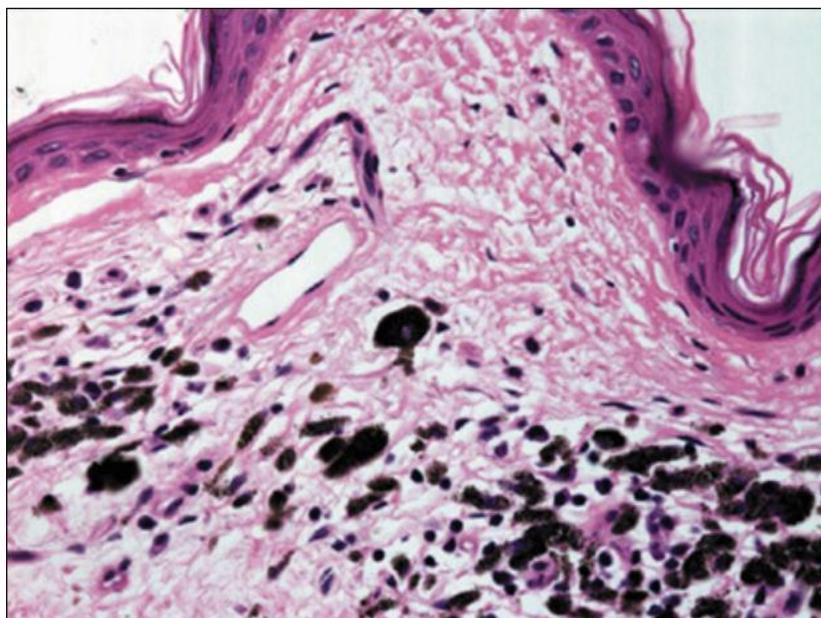
Génétiquement, le SSM est communément lié aux mutations BRAF V600.



**Figure 54: Mélanome superficiel à propagation diffuse avec des mélanocytes atypiques répartis de manière aléatoire, présents sous forme de cellules individuelles et de nids à tous les niveaux de l'épiderme.[227]**



**Figure 55: Des cellules pagétoïdes abondantes sont présentes à tous les niveaux de l'épiderme dans un mélanome SSM[227]**



**Figure 56: Mélanome SSM présentant des critères de régression[227]**

**Tableau 11: Pourcentage du mélanome SSM dans les différentes séries de la littérature**

Auteurs	Pourcentage de mélanome SSM (%)
Scoggins et al. [228]	46
Swetter et al. [229]	56
Stefano Rosso [230]	52
J.F.Peko	5
Notre série	21

Dans notre étude, ce type anatomoclinique représentait 21% des cas, ce qui est moins fréquent que les données de la littérature occidentale, mais ce taux est sensiblement proche de celui de la série africaine .

De façon générale les variétés histopathologiques les plus observées chez le noir africain sont le type acral lentigineux et le type nodulaire[231][232][233], contrairement aux résultats de Garbe [234] qui notait que le mélanome superficiel extensif (SSM) était le type histopathologique le plus fréquent chez le caucasien .

#### **b.Mélanome nodulaire (MN)**

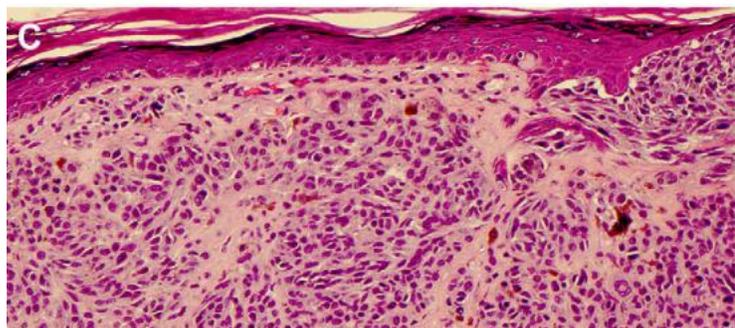
Ce sous-type représente 15 à 30% des mélanomes et s'observe surtout de novo, vers l'âge de 50 à 60 ans, avec une prédilection pour le cou, la tête et le tronc.

Le NM est une tumeur principalement nodulaire, exophytique brun-noir ou rouge-rose dans les tumeurs amélanotiques, souvent érodée ou saignante, caractérisée par une phase de croissance verticale agressive prédominante. Le NM est associée à une épaisseur de Breslow plus importante et ses caractéristiques cliniques précoces, non conformes aux signes avant-coureurs bien établis de l'ABCD, rendant la détection précoce difficile, surtout si elle n'est pas pigmentée .

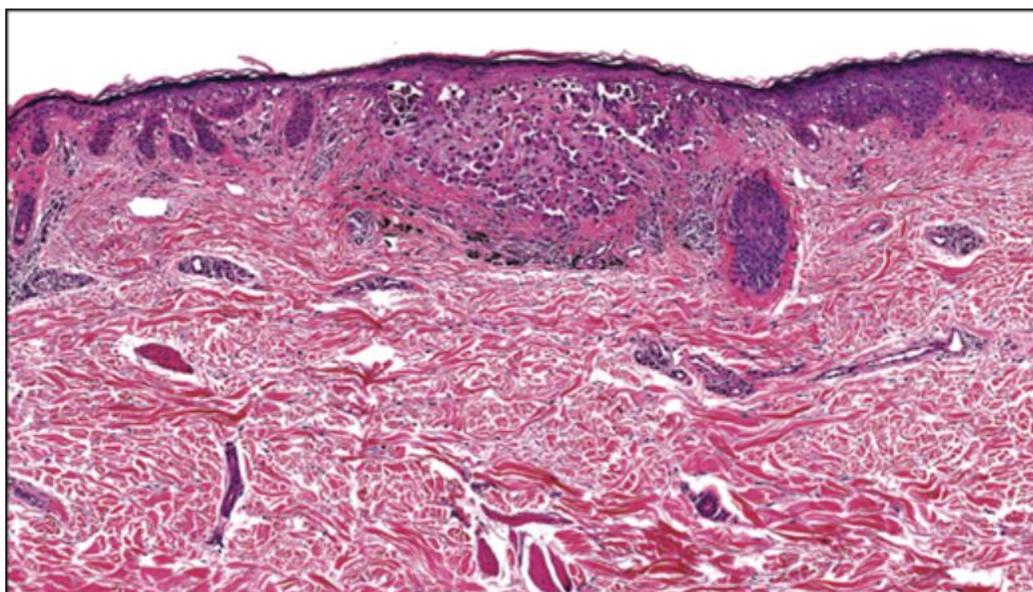


**Figure 57:Aspect clinique d'un mélanome nodulaire[235]**

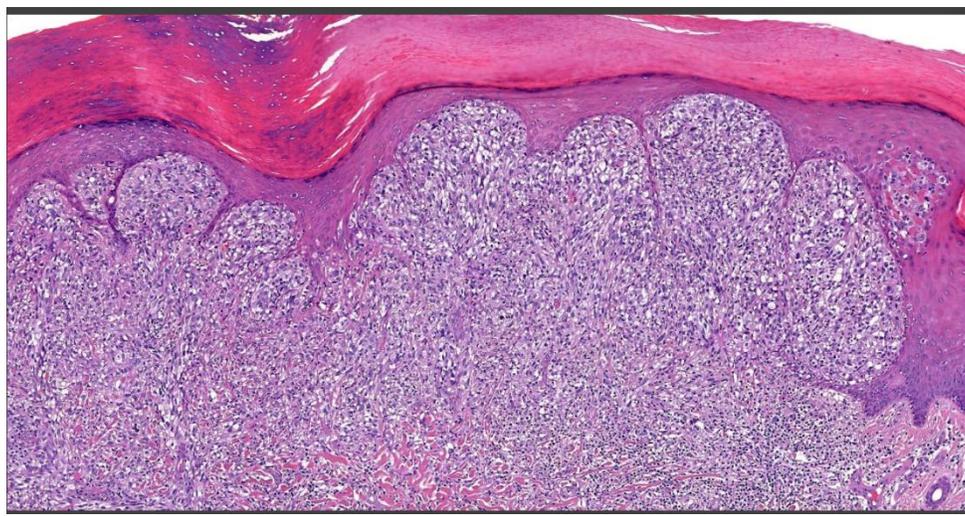
Sur le plan histologique, la composante dermique d'un mélanome nodulaire est caractérisée par des mélanocytes nettement atypiques, généralement épithélioïdes, avec un manque de maturation et souvent une activité mitotique vive. La composante épidermique ne s'étend pas latéralement par rapport à la composante dermique (une « coupure » de trois crêtes réticulaires est utilisée par certains auteurs).[236]



**Figure 58:Prolifération mélanocytaire au sein d'un mélanome nodulaire[237]**



**Figure 59:Image histologique montrant les caractéristiques microscopiques du mélanome nodulaire. La croissance est verticale, avec une propagation latérale limitée à moins de 3 crêtes réticulaires[238]**



**Figure 60:Aspect microscopique d'un mélanome nodulaire,laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès**

Dans notre série, le mélanome nodulaire représentait 34 % des cas, un taux qui reste inférieur par rapport à la série marocaine de Tarwate et al. [241]

**Tableau 12:Fréquence du mélanome nodulaire selon les différentes séries de la littérature**

<u>Auteur</u>	<u>Pourcentage</u>
Kosntantinos Grèce 1999-2002 [239]	<u>39</u>
Eduardo Nagore Espagne 1983-2001 [240]	17.6
Tarwate et al (Casablanca, Maroc) 2006-2010 [241]	68
<u>Notre série</u>	<u>34</u>

c.le mélanome de Dubreuilh ou mélanome Lentigineux malin LMM

Il est observé au niveau des zones photo-exposées du visage, particulièrement des joues chez les personnes âgées.

Le lentigo malin LM est la phase in situ du mélanome malin lentigo qui se caractérise sur le plan histologique par des mélanocytes simples confluent alignés le long de la jonction dermo-épidermique et s'étendant le long des annexes pilo-sébacées. Les cellules sont petites et hyperchromatiques et l'extension pagétoïde est rare .On peut noter une composante épidermique latérale lentigineuse . Il existe toujours une élastose solaire sous-jacente .

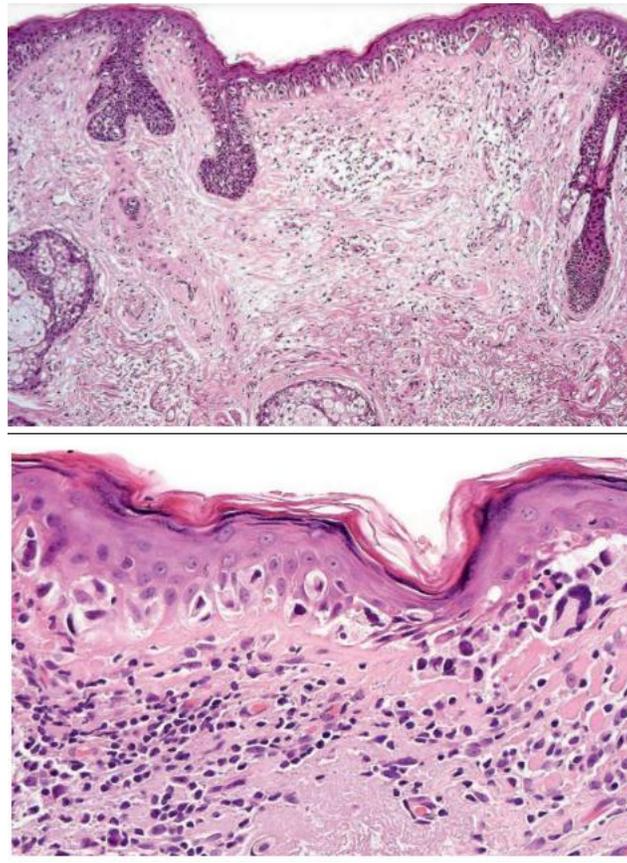
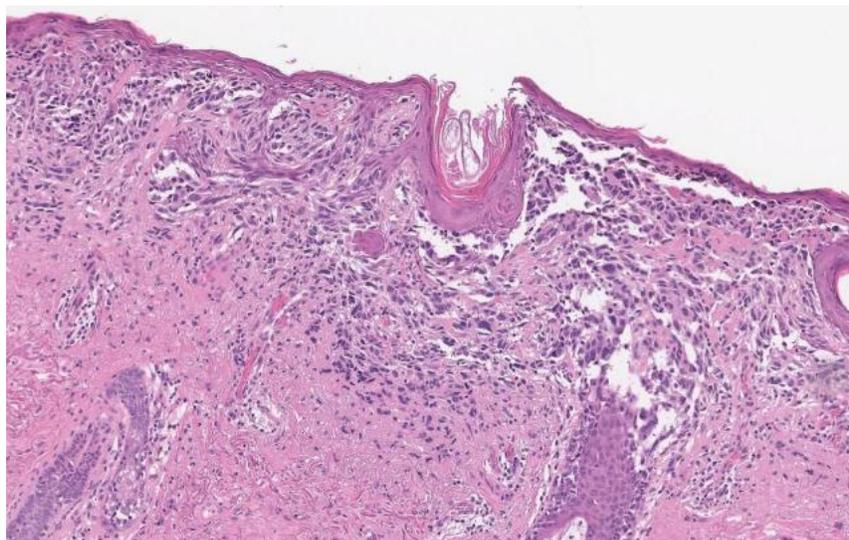


Figure 61:Aspect histopathologique d'un mélanome lentigineux malin ou de Dubreuilh : L'épiderme est atrophie , les mélanocytes atypiques sont situés à la base et le derme superficiel présente une élastose solaire marquée[242]



**Figure 62: Mélanome du lentigo malin avec micro-invasion, caractérisé par de petits amas de mélanocytes atypiques présentant des noyaux hyperchromatiques dans le derme superficiel, situés sous une composante jonctionnelle prédominante avec une atteinte périfolliculaire**

Sur le plan clinique, le LM se présente comme une macule de formes variables avec une pigmentation brune irrégulière, d'une taille de 3 à 6 cm, généralement mal circonscrite, qui augmente lentement pendant des années (même jusqu'à 30 ans).

Dans notre série, aucun cas de lentigo malin n'a été retrouvé, son incidence est variable selon les études.

**Tableau 13:Fréquence du mélanome de Dubreuilh selon les différentes séries de la littérature**

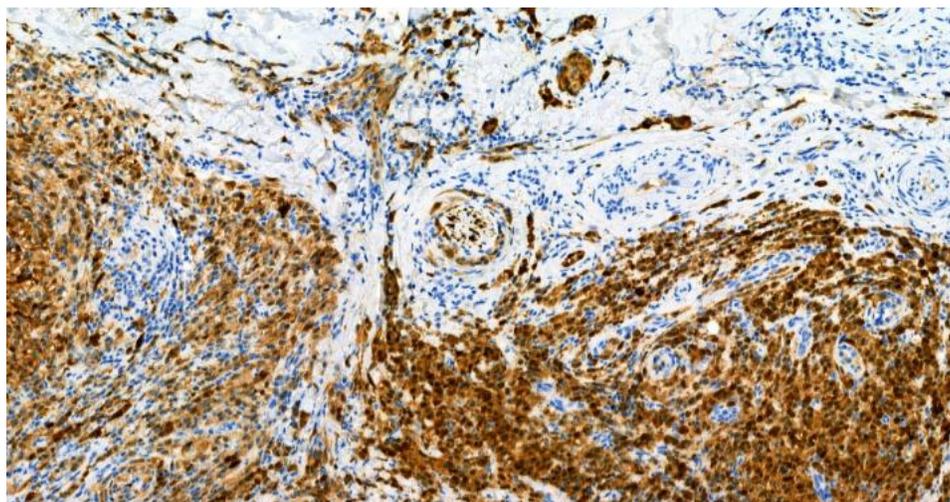
Auteurs	Pourcentage
Stefano Rosso Italie 1986–2005[230]	10,35
Kosnstantinos Grèce 1999–2002[239]	39
B.K. Amstrong (Australie) [244]	7
L.Tahiri CHU Fes [133]	6
Notre série	–

**d.Le mélanome acro–lentigineux (ALM) :**

Le mélanome acro–lentigineux est le moins fréquent des quatre principaux sous–types (environ 2 à 3 %). En règle générale, il affecte les patients âgés, avec une prédominance féminine. Ce genre de mélanome est plus observé chez les individus à peau foncée que chez les caucasiens .Ses localisations de prédilection sont les parties distales du corps, particulièrement les zones palmo–plantaires ainsi que le lit et le pourtour unguéal.[245]



**Figure 63:(A) ALM débutant, (B) ALM développé, (C) ALM au stade avancé ulcéré**  
**[246]**



**Figure 64:Aspect microscopique d'un mélanome acral lentigineux ,laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.**

Sur le plan histologique, le mélanome lentigineux acral présente des nids et des mélanocytes atypiques uniques dans l'épiderme avec une migration pagétoïde ascendante étendue tandis que la composante dermique présente généralement des faisceaux de mélanocytes fusiformes qui peuvent se déplacer dans le stroma fibreux.

**Tableau 14:Pourcentage du mélanome acral dans les différentes séries de la littérature**

Auteur	Pourcentage
Nam et al [247] Hong Kong	58
Moreira et al [135]	58.3
Nina Korsaga-Somé 1[248]	50
Nagore [240]	13
CHU Fes [133]	38
Notre série	45

d. Autres formes cliniques [249]

Mélanome unguéal

Ce type de mélanome appartient au groupe des mélanomes acrolentigineux ; il constitue 2 à 3 % de tous les mélanomes avec une localisation préférentielle au niveau du gros orteil ou du pouce. Il peut être aussi localisé dans la matrice ou la tablette unguéale.

Le diagnostic porte le plus souvent sur une mélanonychie longitudinale, généralement large et irrégulière. À un stade avancé, la présentation clinique peut inclure des fissures longitudinales, des lésions ulcérées ou surinfectées, voire une dystrophie unguéale.



**Figure 65: Mélanome unguéal [250]**

Certains critères orientent particulièrement vers une origine maligne :

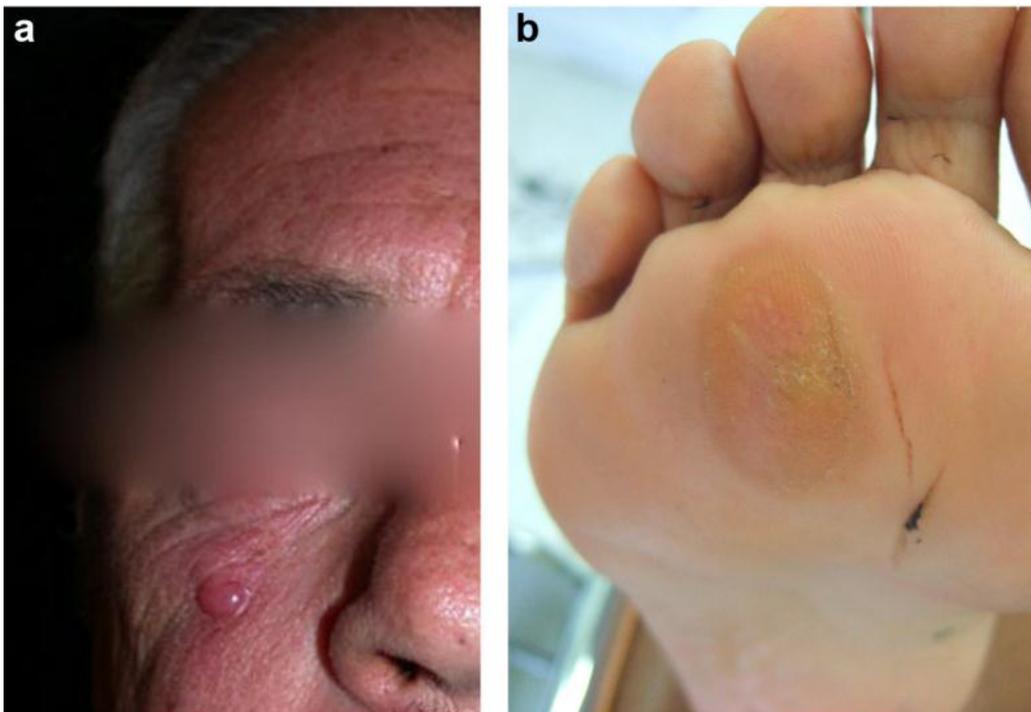
- Une largeur de bande pigmentaire supérieure à 3 mm.
- La présence de bandes multiples sur un même ongle.

- Une hyperpigmentation du repli sus-unguéal (signe de Hutchinson).
- Et surtout, une extension progressive de la bande pigmentaire.

### Mélanome desmoplastique

Le mélanome desmoplastique est un sous-type rare (1 à 4 %) survenant sur les zones exposées chroniquement au soleil, en particulier la tête et le cou chez les personnes âgées. Il est donc associé à un haut degré de dommage solaire cumulatif (High-CSD).

Cliniquement il apparaît sous la forme d'une plaque indurée (ferme au toucher).

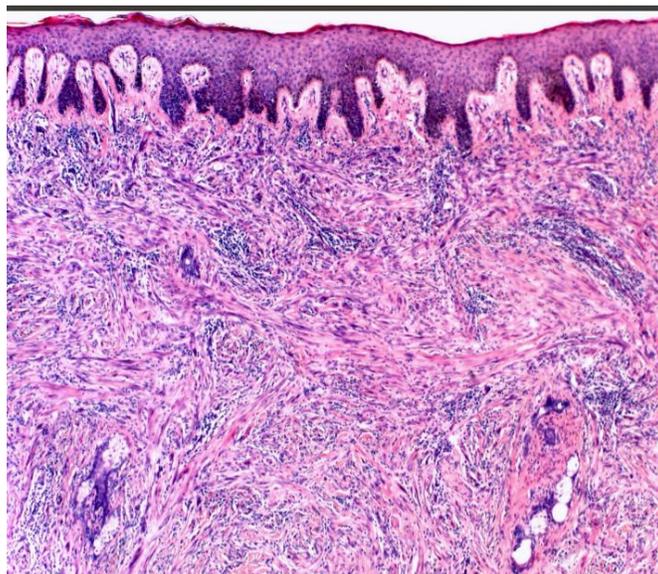


**Figure 66:(a et b ) :Aspects cliniques du mélanome desmoplastique [251]**

Histologiquement , on aperçoit des mélanocytes fusiformes (Spindled melanocytes) : ressemblant à des fibroblastes, dispersés entre les fibres de collagène. Ces cellules sont souvent discrètes, rendant le diagnostic difficile.

### Mélanome amélanotique ou hypomélanotique

Il est défini comme une forme de mélanome sans ou avec peu de pigment à l'évaluation macroscopique ou dermoscopique ou comme un mélanome dépourvu de mélanine dans le cytoplasme des cellules tumorales à l'examen histologique . Le mélanome amélanotique est plus fréquent dans les sous-types histologiques nodulaires et desmoplastiques.



**Figure 67:Aspect microscopique d'un mélanome desmoplastique, laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.**

Mélanome muqueux [252]

Les mélanomes des muqueuses se développent sur des surfaces muqueuses, notamment :

Anogénitales : Muqueuses vaginales, vulvaires, péniennes, ou anorectales.

Orales : Langue, palais, joues ou gencives.

Sinonasal : Cavités nasales, sinus paranasaux.

Tractus gastro-intestinal : Peut inclure l'œsophage, l'estomac ou les intestins.

Ils sont généralement agressifs, en raison de leur diagnostic souvent tardif (localisation cachée). et de leur comportement biologique intrinsèque (forte tendance à l'invasion et aux métastases).Le pronostic est souvent moins favorable que celui des mélanomes cutanés.

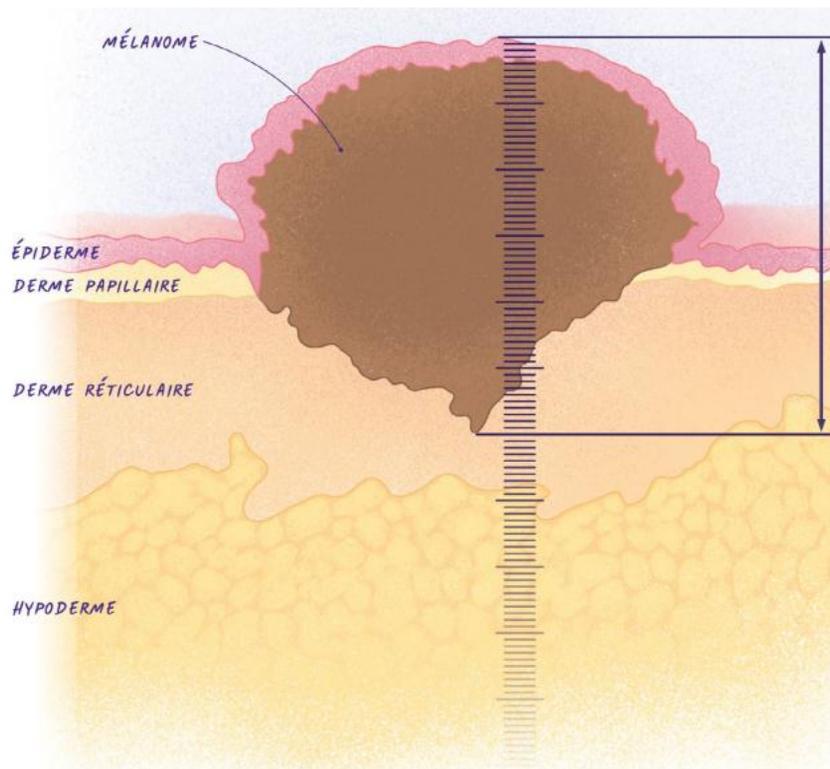
	Types	SSM	MLM	MN	MAL
Clinique	Couleur	Marron, gris, noir, violacé, rose rarement bleu ou blanc	Marron, noir, tache pigmenté	Marron, noir, bleu-noirâtre	Panachée
	Contour	Fortement marginalisé saillies de type péninsule	Irrégulier	Plaque ou nodule. lésion pigmenté	Irrégulier
	Forme	Papule ou nodule palpable	Plat avec de rares papules	Nodule à surface lisse ulcéré ou plaque élevé	Asymétriques >6-7 mm
	Site anatomique	Tronc, extrémité	Visage et cou	Tronc, extrémité	Peau glabre, sous-unguéale
	Exposition au soleil	Intermittente	Chronique peau fortement endommagée	Intermittente	Non lié
Histopathologie	Prolifération mélanocytaire infra-épidermique (in situ)	Croissance imbriquée proéminente et / ou une propagation pagétoïde infra épidermique des cellules épithélioïdes, cytoplasme amphiphile ou finement pigmenté, nucléole proéminente commun	prédominance d'unités solitaires de mélanocytes le long de la jonction épidermique, grand noyaux, chromatine dense, cellules mufti nucléées	Minimale recouvrant uniquement la tumeur	-
	Épiderme	Hyperplasie	Atrophie	Atrophié ou hyperplasie	
	Prolifération mélanocytaire intradermique	Nids de taille variables, nodules tumoral expansible, cytoplasme similaire à la composante épidermique	Emboîte ou infiltrant épithéleïde ou cellules fusiformes	Petit nid et agrégats de cellules tumorales dormant un nodule expansible	-
	Associé a	Naevus mélanocytaire préexistant ou de novo	Elastose solaire	-	-

**Figure 68:Résumé des aspects cliniques et histopathologiques des sous-types de mélanome cutané[237]**

## **5. Facteurs histopronostiques**

### □ Épaisseur de Breslow

L'indice de Breslow est le principal facteur pronostique des mélanomes. Il correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur et se mesure sur une coupe histologique colorée standard. La mesure s'effectue au microscope avec l'aide d'un micromètre oculaire ou sur lame numérique. On mesure la zone invasive la plus épaisse depuis la couche granuleuse de l'épiderme. L'épaisseur est donnée en millimètres, arrondie à 0,1 mm. Les seuils importants sont 0,8 mm, 1 mm, 2 mm et 4 mm. On ne mesure l'indice de Breslow que pour les mélanomes envahissant le derme et non pour les mélanomes in situ ou intra-épidermiques (sans risque métastatique). Il est sous-estimé en cas d'ulcération, c'est pourquoi le caractère ulcéré est pris en compte dans la classification pTNM. Il n'est pas pertinent dans les récurrences ou métastases épidermotropes de mélanome.



**Figure 69:Épaisseur maximale d'un mélanome cutané mesurée par une règle micrométrique. [237]**

**Tableau 15:Taux de survie globale à 5ans en fonction de l'indice de Breslow [253]**

Épaisseur	Taux de survie à 5 ans (%)
≤ 1.0 mm	100
1.01-2.0 mm	66.7
2.01-4.0 mm	56.4
> 4.0 mm	27.6

Dans notre série, 45 % des patients avaient un indice de Breslow > 4mm.

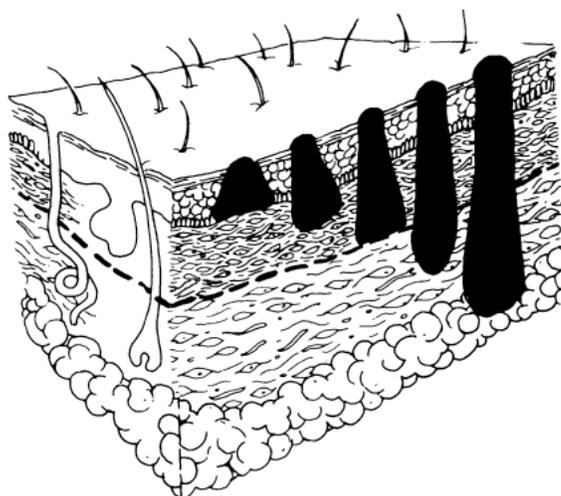
□ Niveau de Clark et Mihm [254]

L'invasion tumorale peut également être exprimée qualitativement selon les niveaux de Clark, en fonction du compartiment anatomique envahi (par exemple, derme papillaire, derme réticulaire ou hypoderme)

Les niveaux de Clark sont définis comme suit (Clark et al., 1969) :

- **Niveau I** : Les cellules du mélanome sont confinées à l'**épiderme** (mélanome in situ).
- **Niveau II** : Les cellules du mélanome envahissent le **derme papillaire**
- **Niveau III** : Les cellules du mélanome comblent le **derme papillaire**, avec une extension de la tumeur jusqu'à l'interface entre le derme papillaire et réticulaire. Les mélanomes impliquant les **tissus adipeux péri-annexiels** (qui représentent des extensions continues de l'hypoderme) ne doivent pas être interprétés comme des invasions de niveau V.
- **Niveau IV** : Les cellules du mélanome infiltrant le **derme réticulaire**.

- **Niveau V** : Les cellules du mélanome infiltrent le **tissu adipeux sous-cutané**.



**Figure 70:Illustration schématique de la peau montrant les différents niveaux d'invasion de Clark. [254]**

Dans notre série, 85 % des patients présentaient un niveau de Clark supérieur ou égal à IV. Ces chiffres élevés reflètent le temps écoulé entre l'apparition des lésions et le moment de la consultation, chose qui explique le manque de moyens efficaces de dépistage et de sensibilisation des patients à risque dans notre population sur l'importance d'une consultation urgente devant toute lésion cutanée suspecte.

□ Indice mitotique [255]

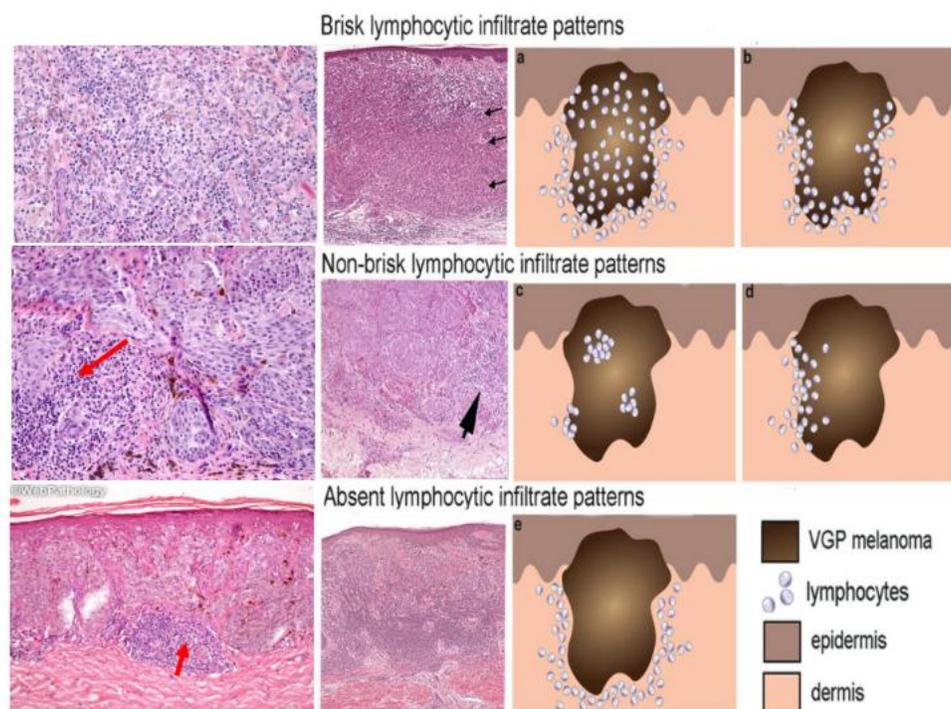
Le taux mitotique, défini comme le nombre de mitoses par millimètre carré dans la partie invasive de la tumeur en utilisant la méthode du « point chaud » (c'est-à-dire le comptage commençant dans une région où les mitoses sont plus fréquentes et se poursuivant dans des champs de forte puissance immédiatement adjacents et non chevauchants).

Dans la huitième édition, le taux mitotique n'était pas inclus comme critère de stadification T1 toutefois les experts de l'AJCC recommandent fortement qu'il soit évalué vu qu'il a été associé à un risque accru de métastase du ganglion sentinelle.

Dans notre série, l'index mitotique était en moyenne 4.29 mitoses/10 CFG, variant entre 2 et 10 mitoses/10 CFG.

□ Lymphocytes infiltrant la tumeur [254]

Pour être qualifiés de TIL (lymphocytes T infiltrant la tumeur), les lymphocytes au contact du mélanome, doivent infiltrer et dissocier les mélanocytes de la phase de croissance verticale. Parmi les configurations observées au sein de la composante verticale VGP, on distingue les TIL de type "brisk" qui correspondent à un infiltrat lymphocytaire diffus et intense tandis que les TIL non brisk se caractérisent par leur infiltration plus modérée voire faible ce qui traduit une réponse immunitaire limitée.



**Figure 71: Différentes configurations des TIL au sein du mélanome [222]**

□ Régression [256]

La régression est causée par une réponse immunologique de l'hôte dirigée contre un mélanome, entraînant la perte partielle ou totale de la tumeur. Histologiquement, elle est définie par une dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de prolifération mélanocytaire, une angiogénèse dermique, un infiltrat inflammatoire du derme, lymphocytaire et macrophagique avec de nombreux mélanophages et une fibrose dermique.

□ Ulcération [255]

L'ulcération est définie comme l'absence totale d'épiderme intact au-dessus de toute partie de la tumeur primaire avec une réaction de l'hôte associée (caractérisée par un exsudat fibrineux et inflammatoire aigu) au-dessus de la tumeur primaire sur la base d'un examen histopathologique. S'il n'y a pas de réaction de l'hôte, cela représente probablement une perte artificielle d'un épiderme intact recouvrant le mélanome primaire, et le mélanome ne doit pas être enregistré comme ulcéré, car cela peut avoir résulté d'un artefact de section.

L'ulcération est un facteur pronostique défavorable.

□ Satellites microscopiques [257]

Définis comme tout nid discontinu de cellules métastatiques intra-lymphatiques de  $> 0,05$  mm de diamètre clairement séparées par le derme normal ou la graisse sous-cutanée du composant invasif de la tumeur sur une distance d'au moins 0,3 mm.

Dans notre série, les TIL ont été retrouvés dans 3 cas de mélanomes cutanés dont 2 Brisk et 1 non-Brisk.

□ Angiotropisme et lymphangiogénèse

Il a été proposé que la migration des cellules tumorales le long des surfaces externes des vaisseaux (angiotropisme) pourrait être un mécanisme important par lequel certaines cellules de mélanome se propagent vers des sites voisins et distants. Ce phénomène a été désigné sous le nom de métastase migratoire extravasculaire.[258]

La lymphangiogenèse tumorale ou prolifération de lymphatiques est un phénomène qui est associé au risque de métastase dans le ganglion sentinelle et à la progression tumorale. L'analyse quantitative de la densité des vaisseaux lymphatiques au niveau des hotspots situés au bord de la tumeur est réalisée en immunohistochimie en utilisant un anticorps spécifique des vaisseaux lymphatiques. [259]

□ Neurotropisme [260]

La propension de certains mélanomes à se propager le long du périnèvre ou parfois à l'intérieur de l'endoneurium est appelée neurotropisme. Ce phénomène est associée à un risque accru de récurrence locale du mélanome et peut nécessiter des marges d'excision plus larges et/ou une radiothérapie adjuvante dans certains cas .

□ Classification pronostique du mélanome selon la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC  
[261]

L'American Joint Committee on Cancer met à jour régulièrement la classification TNM du mélanome .La dernière classification a été modifiée en 2018 et permet une standardisation de la classification du mélanome qui est notamment utile dans les études cliniques elle constitue à présent la pierre angulaire de la classification des mélanomes .

Catégorie T (Tumor)

La catégorie T évalue la profondeur d'invasion grâce à l'indice de Breslow et la présence ou l'absence d'ulcération du mélanome primaire. De plus T1a et T1b ne sont plus définis par le nombre de mitoses. Néanmoins, ce dernier reste un facteur pronostique important qui doit être mentionné pour tous les mélanomes primaires

**Tableau 16: Catégorie T du mélanome cutané selon la 8<sup>e</sup> édition de l'AJCC [262]**

Catégorie T	Épaisseur de la tumeur	Paramètres pronostiques supplémentaires
Tis		Mélanome in situ, sans invasion tumorale
Tx	Aucune information	L'épaisseur de la tumeur ne peut pas être déterminée
T1	≤ 1,0 mm	a : < 0,8 mm, pas d'ulcération
		b : < 0,8 mm, avec ulcération ou 0,8–1,0 mm avec ou sans
T2	> 1,0–2,0 mm	a : Pas d'ulcération
		b : Ulcération
T3	> 2,0–4,0 mm	a : Pas d'ulcération
		b : Ulcération
T4	> 4,0 mm	a : Pas d'ulcération
		b : Ulcération

#### Catégorie N (Node)

Au stade métastatique régional soit au stade III le nombre de métastases ganglionnaires est un facteur pronostic majeur Il peut s'agir de métastases infracliniques détectables par la technique du ganglion sentinelle ou lors d'un curage ganglionnaire systématique ou bien cliniques .La classification prend

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
 des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
 également en considération la notion de métastases cutanées e, transit ou  
 microsatellites.

**Tableau 17: Classification N des ganglions lymphatiques régionaux pour le  
 mélanome selon la 8e édition de l'AJCC [262]**

Catégorie N	Nombre de ganglions lymphatiques (LN) touchés	Présence de métastases en transit, satellites et/ou microsatellites
NX	Non évalué (non requis pour le mélanome T1)	Non
N0	0	Non
N1	1 LN+ ou toute métastase en transit, satellite et/ou microsatellite	
N1a	1 LN+, cliniquement occulte	Non
N1b	1 LN+, détecté cliniquement	Non
N1c	0 LN+	Oui
N2	2-3 LN+ ou toute métastase en transit, satellite et/ou microsatellite avec 1 LN+	
N2a	2-3 LN+, cliniquement occulte	Non
N2b	2-3 LN+, détecté cliniquement	Non
N2c	1 LN+, détecté cliniquement ou non	Oui
N3	≥4 LN+, ou toute métastase en transit, satellite et/ou microsatellite avec 2-3 LN+	
N3a	≥4 LN+, cliniquement occulte	Non
N3b	≥4 LN+, dont ≥ 1 détecté cliniquement	Non
N3c	≥ 2 LN+, détecté cliniquement ou non	Oui

Catégorie M (Metastasis)

Les patients atteints de métastases à distance continuent d'être définis par le site anatomique des métastases à distance et le taux de lactate déshydrogénase (LDH) sérique. Dans la 8e édition, reflétant l'importance des maladies du système nerveux central (SNC) dans le pronostic et la prise en charge, une nouvelle désignation M1d a été assignée aux métastases à distance du SNC. La catégorie M révisée comprend désormais un suffixe pour signifier l'absence ou la présence d'un taux élevé de LDH pour chaque sous-catégorie M1.

**Tableau 18: Classification M des métastases à distance du mélanome selon la 8e édition de l'AJCC [262]**

Catégorie M	Site anatomique de la métastase	Taux de LDH
M0	Aucune preuve de métastase à distance	Non applicable
M1a	Peau, tissu sous-cutané et/ou ganglion lymphatique non régional	Non enregistré ou non spécifié
M1a(0)	Idem	Pas élevé
M1a(1)	Idem	Élevé
M1b	Poumon, avec ou sans sites métastatiques M1a	Non enregistré ou non spécifié
M1b(0)	Idem	Pas élevé
M1b(1)	Idem	Élevé
M1c	Métastase à distance vers des sites non liés au SNC, avec ou sans sites de maladie M1a ou M1b	Non enregistré ou non spécifié
M1c(0)	Idem	Pas élevé
M1c(1)	Idem	Élevé
M1d	Métastase à distance du SNC, avec ou sans sites de maladie M1a, M1b ou M1c	Non enregistré ou non spécifié
M1d(0)	Idem	Pas élevé
M1d(1)	Idem	Élevé

La classification AJCC permet de retenir 4 stades cliniques (de I à IV). La connaissance du stade du mélanome au moment du diagnostic est capitale pour le choix du traitement

Stades	pT	N	M
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1	N0	M0
Stade IA	pT1a	N0	M0
	pT1b	N0	M0
Stade IB	pT2a	N0	M0
Stade IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stade IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stade IIC	pT4b	N0	M0
Stade III	Tout pT	N1, N2, N3	M0
Stade IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stage IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	pT3b, T4a	N1, N2, N3	M0
	pT4b	N1, N2	
Stade IIID	pT4b	N3	M0
Stade IV	Tout pT	Tout N	M1

**Figure 72: Stades du mélanome cutané selon l'AJCC –8e édition [262]**

<b>Stade</b>	<b>Survie à 5 ans</b>	<b>Survie à 10 ans</b>
<b>IA</b>	99 %	98 %
<b>IB</b>	97 %	94 %
<b>Stade I</b>	98 %	95 %
<b>IIA</b>	94 %	88 %
<b>IIB</b>	87 %	82 %
<b>IIC</b>	82 %	75 %
<b>Stade II</b>	90 %	84 %
<b>IIIA</b>	93 %	88 %
<b>IIIB</b>	83 %	77 %
<b>IIIC</b>	69 %	60 %
<b>IIID</b>	32 %	24 %
<b>Stade III</b>	77 %	69 %
<b>Stade IV</b>	15-20 %	10-15 %

**Figure 73: Survie spécifique à 5 et 10 ans en fonction du stade du mélanome selon la 8ème édition de l'AJCC [262]**

## **6. Immunohistochimie**

Les études immunohistochimiques peuvent être utiles dans l'évaluation des cas de mélanome primaire difficiles à diagnostiquer ainsi que dans l'évaluation des tumeurs métastatiques d'origine inconnue. Les micro-métastases peuvent également être extrêmement difficiles à identifier sur des coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E), même pour des pathologistes expérimentés, qui peuvent manquer jusqu'à 12 % des patients présentant des métastases dans les ganglions sentinelles (Cochran, 2000). Il est donc essentiel de compléter les colorations conventionnelles par l'immunohistochimie. Un large

panel d'antigènes associés au mélanome a été identifié pour lequel des colorations immunohistochimiques sont disponibles. On distingue deux types de biomarqueurs couramment utilisés à des fins diagnostiques et pronostiques : les marqueurs mélanocytaires et les marqueurs prolifératifs.[263] Les marqueurs mélanocytaires sont utilisés pour déterminer si une lésion ambiguë est d'origine mélanocytaire et ont tendance à être des protéines impliquées dans la synthèse de mélanine, la biogenèse des mélanosomes ou la différenciation des mélanocytes, tandis que les marqueurs de prolifération sont utilisés pour évaluer l'activité du cycle cellulaire dans une lésion.

□ HMB45 (Human Melanoma Black 45)[264]

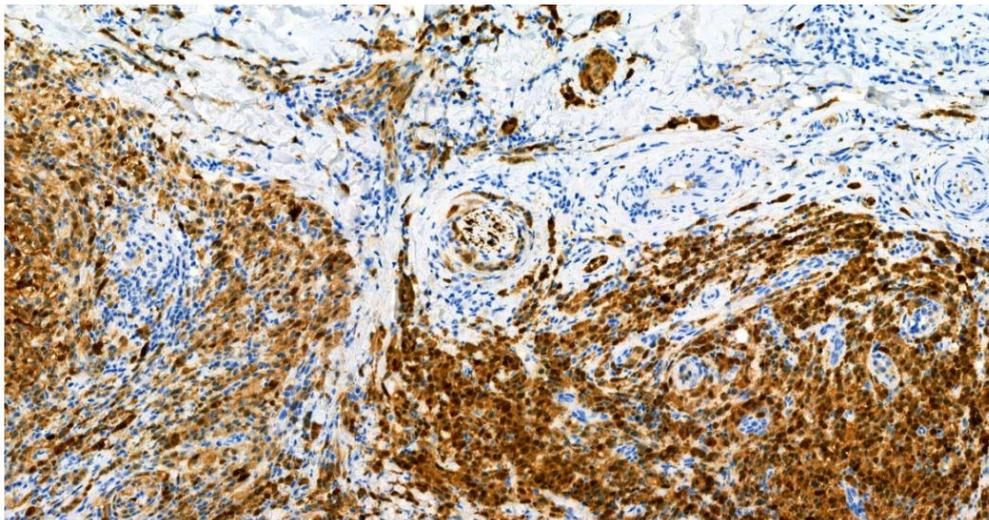
Il s'agit d'un anticorps monoclonal développé en 1986, qui cible spécifiquement la glycoprotéine gp100, une protéine membranaire présente dans les pré-mélanosomes. Cette protéine est impliquée dans la maturation des mélanosomes qui sont des structures responsables de la synthèse du pigment mélanique.

Le HMB45 est exprimé dans les mélanocytes immatures. Cette caractéristique est utile pour différencier les mélanomes des cellules naeviques matures et plus particulièrement pour identifier les mélanomes avec une morphologie épithélioïde. Les métastases de mélanome dans les ganglions lymphatiques montrent aussi un marquage positif pour cet anticorps.

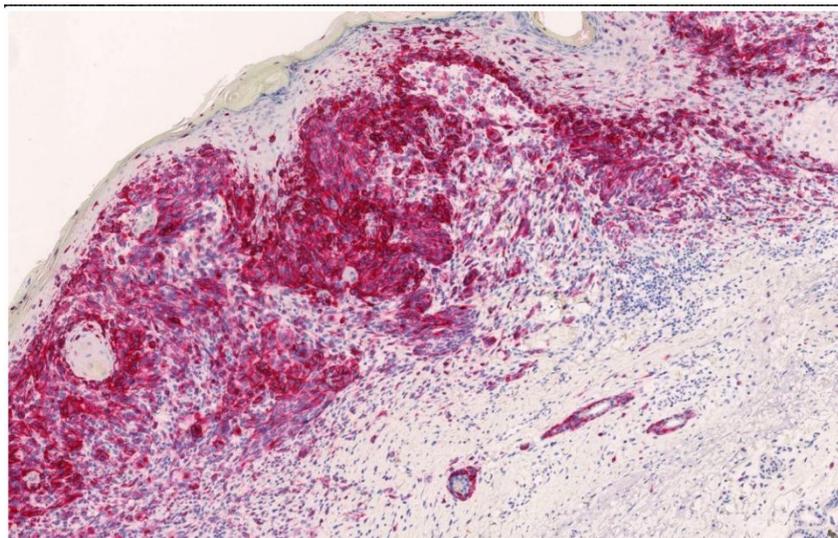
A noter qu'une expression aberrante typique dans certaines tumeurs sans différenciation mélanocytaire peut être présente notamment au sein des entités

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
suivantes :(angiomyolipome, tumeur épithélioïde périvasculaire [PEComa],  
lymphangioliéiomyomatose, carcinome rénal réarrangé TFE et TFEB ).

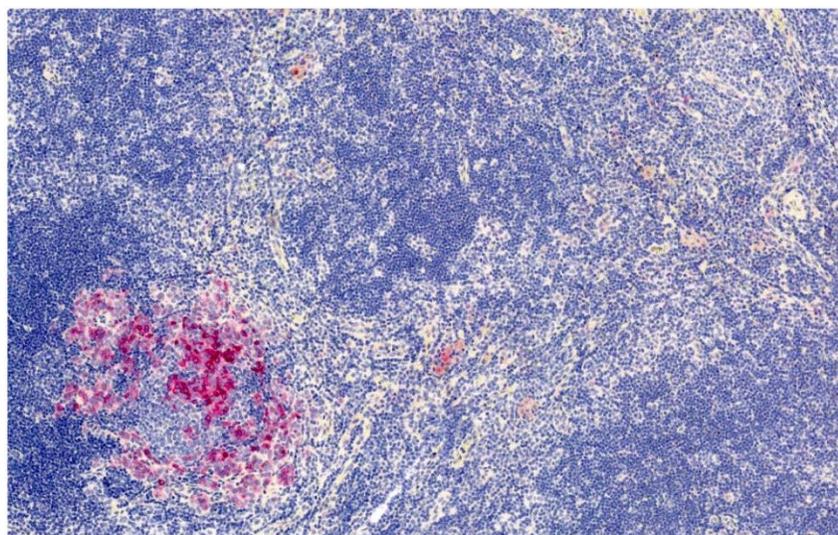
Il a été prouvé que le HMB45 est plus spécifique que certains autres marqueurs comme Melan-A ou S100. Cependant, il est moins sensible (S100 > Melan-A > HMB45) et n'est pas utilisé seul pour le dépistage du mélanome. Ce qui justifie une utilisation combinée à d'autres marqueurs, comme SOX10, MelanA/MART1, S100, ou MITF, pour améliorer la précision diagnostique.[265]



**Figure 74:Aspect microscopique d'un immunomarquage positif par HMB45.**  
**Laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de**  
**Meknès**



**Figure 75:La coloration immunohistochimique HMB45 de la lésion démontre une forte positivité dans les composantes intra-épidermiques, jonctionnelles et dermiques de la lésion, compatible avec un manque de maturation des cellules mélanocytaires[265]**



**Figure 76:Amas de cellules épithéloïdes atypiques au sein d'un ganglion présentant un marquage important pour HMB 45 compatible avec une métastase ganglionnaire d'un mélanome[265]**

□ Melan A[266]

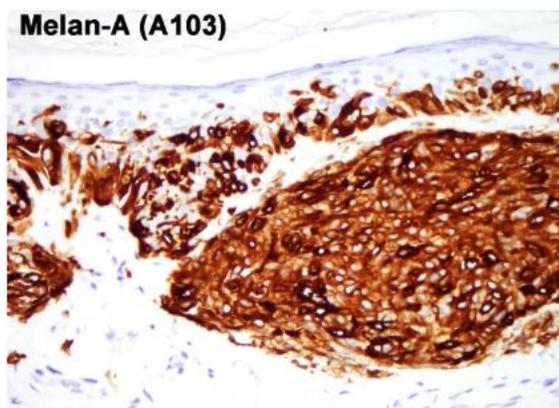
Melan-A (ou MART1, pour Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1) est un antigène de différenciation mélanocytaire impliqué dans la formation des mélanosomes de stade II. Il a été découvert pour la première fois comme un antigène reconnu par les cellules T cytotoxiques infiltrant une tumeur de mélanome, ce qui explique cette appellation.

Il existe deux anticorps commerciaux principaux pour Melan-A :

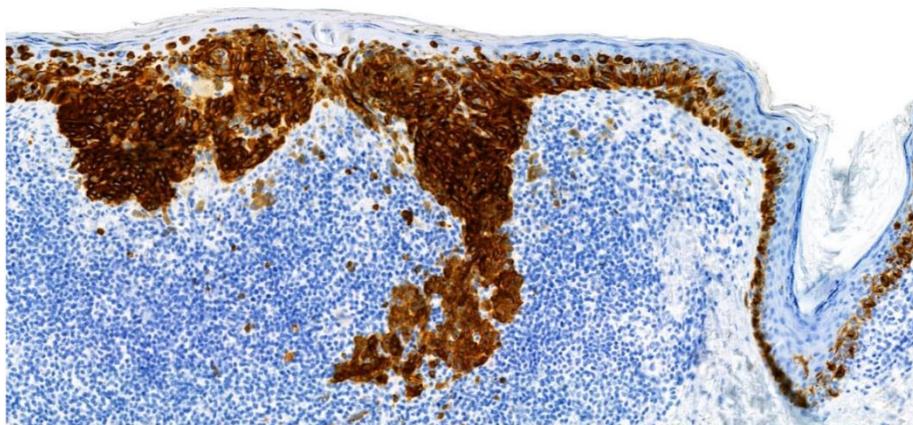
A103 : qui est connu pour avoir une réaction croisée avec les cellules corticosurréaliennes et les cellules stéroïdiennes des testicules et des ovaires.

M2-7C10 : spécifique aux mélanocytes

L'étude de son immunomarquage permet d'établir le diagnostic de mélanomes primaires mais également métastatiques, notamment en combinaison avec S100 comme panel standard pour l'évaluation des ganglions lymphatiques sentinelles.



**Figure 77:Image microscopique d'un mélanome primaire montrant un marquage positif pour Melan A[266]**



**Figure 78:Aspect microscopique d'un immunomarquage positif par Melan-A.**  
**laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de**  
**Meknès**

□ SOX 10 [267],[268]

SOX10 (SRY-related HMG-box 10) est un facteur de transcription nucléaire, essentiel pour le développement des cellules de la crête neurale, y compris les mélanocytes, les cellules gliales, et les cellules de Schwann. Il présente donc un immunomarquage positif dans les tumeurs dérivées de la crête neurale notamment dans les schwannomes, neurofibromes, certains sous-ensembles de MPNST (tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques), gliomes, tumeurs à cellules granulaires, et myoépithéliales. Toutefois il présente une excellente sensibilité dans le diagnostic des mélanomes primaires et métastatiques et reste un marqueur clé avec une positivité dans plus de 95% des mélanomes, y compris dans les formes épithélioïdes, et dans environ 50% des mélanomes desmoplastiques .

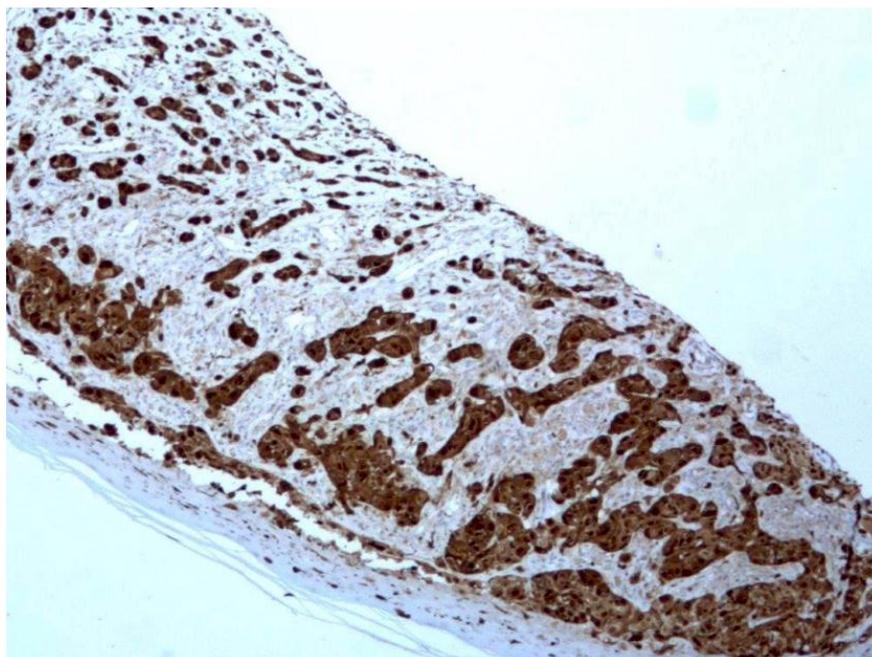
Il a été suggéré qu'une coloration nucléaire forte et étendue peut être corrélée à un pronostic plus sombre pour le mélanome .

□ S100 [269]

La famille S100 est un groupe de protéines qui lient le calcium avec des motifs EF-hand. (deux hélices  $\alpha$  liées à une boucle formée d'une douzaine d'acides aminés) et qui tire son nom de sa solubilité dans le sulfate d'ammonium à 100 % .

Ces protéines jouent un rôle essentiel dans la régulation intracellulaire du calcium et sont impliquées dans de nombreux processus biologiques.

90 % des mélanomes, y compris les formes à cellules fusiformes et desmoplastiques présentent un marquage positif pour cette protéine .En revanche ,malgré sa forte sensibilité pour la détection du mélanome qu'il soit primitif ou métastatique ; elle manque néanmoins de spécificité car elle marque de nombreux néoplasmes notamment les tumeurs de la gaine nerveuse et les tumeurs myoépithéliales ce qui rend son usage plus utile et plus efficace en combinaison avec d'autres marqueurs.



**Figure 79:Image microscopique d'un mélanome montrant un marquage positif pour S100[269]**

□ MITF[270]

Le MITF (Microphthalmia Associated Transcription Factor), est un facteur de transcription nucléaire essentiel pour la survie, le développement et la prolifération des mélanocytes . Il est généralement exprimé dans la majorité des proliférations mélanocytaires toutefois il est souvent négatif dans les mélanomes desmoplastiques.

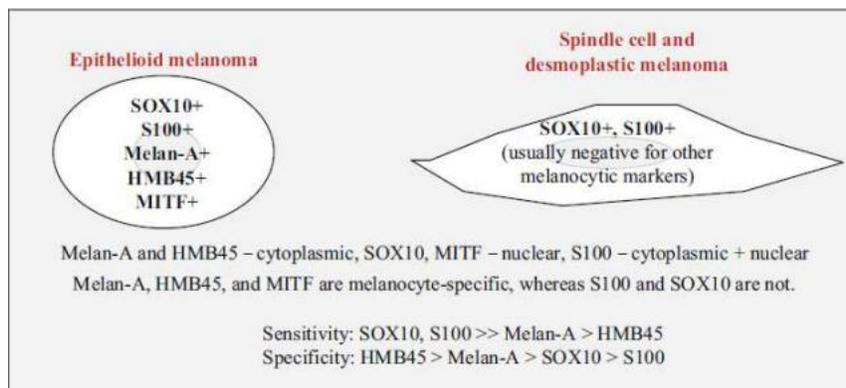
Sa coloration nucléaire est utile pour évaluer les marges des mélanomes ainsi que pour l'évaluation de mélanomes primaires et métastatiques dans les biopsies et les marges chirurgicales.

□ Tyrosinase[271]

C'est un antigène spécifique des mélanocytes, important dans la synthèse de la mélanine et la formation des mélanosomes. Une coloration cytoplasmique positive et homogène est retrouvée dans les mélanocytes normaux. En contrepartie, une expression plus diffuse est retrouvée dans les mélanomes. Les chercheurs ont constaté que la coloration à la tyrosinase était fortement positive dans 84 % des cas de mélanome, y compris les mélanomes conventionnels et desmoplastiques.

□ Ki67[272]

Le Ki67 est un marqueur de prolifération couramment utilisé. Il s'agit d'un antigène nucléaire présent dans toutes les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M), mais il est absent durant la phase de repos G0. Il constitue un outil précieux pour évaluer l'agressivité d'une tumeur, en particulier dans le cas des mélanomes, où un taux élevé de Ki-67 est souvent associé à une prolifération cellulaire rapide et à un pronostic moins favorable.



**Figure 80: Illustration des principaux marqueurs de différenciation mélanocytaire[273]**

## **7. Biologie moléculaire [274][110][61]**

Environ 30 % des mélanomes primaires sont associés à des lésions mélanocytaires précurseurs, notamment des nævi ou des tumeurs mélanocytaires intermédiaires ( Shain et Bastian, 2016)

Cette progression suit un modèle similaire à d'autres types de cancers, marqué par des aberrations génétiques séquentielles entraînant une prolifération, une survie, une motilité, une différenciation et une identité cellulaires anormales

Des mutations affectant la voie MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) initient la formation de nævi suite auxquelles des aberrations génétiques supplémentaires peuvent se surajouter et affecter d'autres voies oncogéniques

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
entraînant une progression vers la malignité et l'acquisition d'un potentiel  
métastatique.

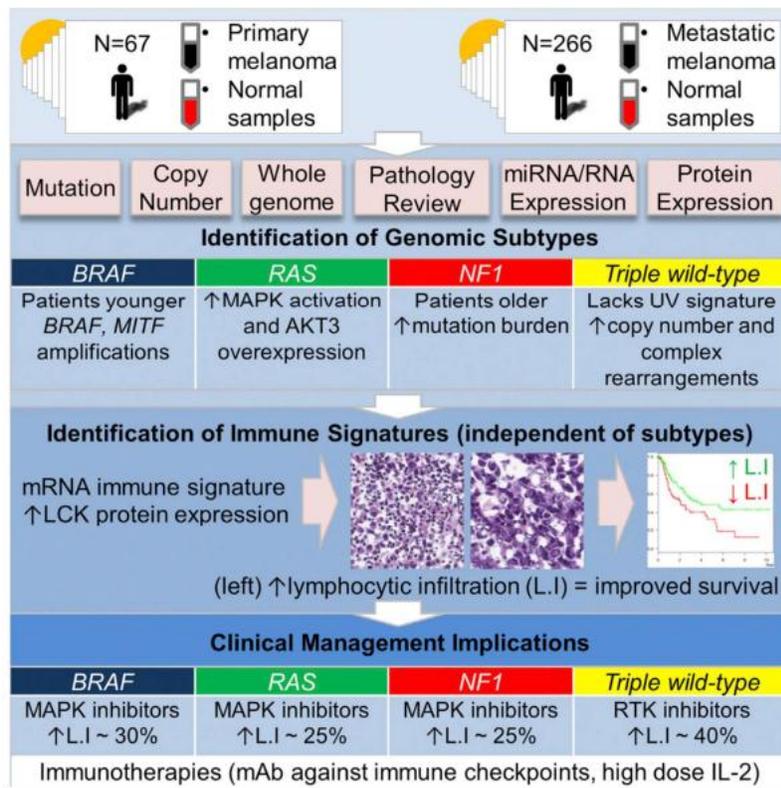
Les aberrations génétiques de 660 échantillons de mélanome ont été analysées et rapportées dans The Cancer Genome Atlas (TCGA), PanCancer Atlas ), ainsi que dans deux autres grandes études caractérisant le paysage génétique du mélanome (Hodis et al.; Krauthammer et al.) et qui ont mis en évidence les caractéristiques génétiques suivantes concernant le mélanome :

Mélanome avec mutation BRAF :Représente environ 50 % de tous les mélanomes.

Mélanome avec mutation RAS :Constitue environ 25 % des mélanomes, avec des mutations affectant principalement NRAS, et plus rarement KRAS et HRAS.

Mélanome avec mutation NF1 :Représente 10 à 15 % des mélanomes.

Mélanome triple sauvage :Constitue environ 10 % des mélanomes.Ce groupe hétérogène se caractérise par l'absence de mutations dans BRAF, NRAS et NF1, mais inclut des événements génétiques plus rares.



**Figure 81: Classification génétique du Cancer Genome Atlas Network des mélanomes cutanés[275]**

Pathway	Low UV radiation exposure /CSD				High UV radiation exposure /CSD	
	I				II	III
Endpoint of pathway	Low-CSD melanoma /SSM				High-CSD melanoma /LMM	Desmoplastic melanoma
Benign neoplasms (naevi)	Naevus				? IMP	? IMP
Intermediate /low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	BIN	DPN		? IAMP/dysplasia	? IAMP/dysplasia
Intermediate /high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia /MIS	BAP1-inactivated melanocytoma / MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma / MELTUMP	PEM /MELTUMP	Lentigo maligna (MIS)	MIS
Malignant neoplasms	Low-CSD melanoma /SSM (VGP)	Melanoma in BIN (rare)	Melanoma in DPN (rare)	Melanoma in PEM (rare)	LMM (VGP)	Desmoplastic melanoma
Common mutations <sup>a,b</sup>	<b>BRAF p.V600E</b> or <b>NRAS</b>  <i>TERT;</i> <i>CDKN2A; TP53;</i> <i>PTEN</i>	<b>BRAF</b> or <b>NRAS</b> + <b>BAP1</b>	<b>BRAF, MAP2K1,</b> or <b>NRAS</b> + <b>CTNNB1</b> or <b>APC</b>	<b>BRAF</b> + <b>PRKAR1A</b> or <b>PRKCA</b>	<b>NRAS; BRAF</b> (non-p.V600E); <b>KIT;</b> or <b>NF1</b>  <i>TERT;</i> <i>CDKN2A; TP53;</i> <i>PTEN;</i> <i>RAC1</i>	<b>NF1;</b> <b>ERBB2; MAP2K1;</b> <b>MAP3K1; BRAF;</b> <b>EGFR; MET</b>  <i>TERT; NFKBIE;</i> <i>NRAS; PIK3CA;</i> <i>PTPN11</i>

**BIN**, BAP1-inactivated naevus; **BN**, blue naevus; **CBN**, cellular blue naevus; **CN**, congenital naevus; **CSD**, cumulative sun damage; **DPN**, deep penetrating naevus; **IAMP**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation; **IAMPUS**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance; **IMP**, intraepidermal melanocytic proliferation without atypia; **LMM**, lentigo maligna melanoma; low /high-CSD melanoma, melanoma in skin with a low /high degree of cumulative sun damage; **MELTUMP**, melanocytic tumour of uncertain malignant potential; **MIS**, melanoma in situ; **PEM**, pigmented epithelioid melanocytoma; **SSM**, superficial spreading melanoma; **STUMP**, spitzoid tumour of uncertain malignant potential; **UV**, ultraviolet; **VGP**, vertical growth phase (tumorigenic and/or mitogenic melanoma).

Low to no (or variable/incidental) UV radiation exposure / CSD					
IV	V	VI	VII	VIII	IX
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma	Acral melanoma	Mucosal melanoma	Melanoma in CN	Melanoma in BN	Uveal melanoma
Spitz naevus	? Acral naevus	? Melanosis	CN	Blue naevus	? Naevus
Atypical Spitz tumour (melanocytoma)	IAMP/dysplasia	Atypical melanosis / dysplasia / IAMPUS	Nodule in CN (melanocytoma)	(Atypical) CBN (melanocytoma)	?
STUMP/MELTUMP	Acral MIS	Mucosal MIS	MIS in CN	Atypical CBN	?
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma (tumorigenic)	Acral melanoma (VGP)	Mucosal lentiginous melanoma (VGP)	Melanoma in CN (tumorigenic)	Melanoma in blue naevus (tumorigenic)	Uveal melanoma
<b>HRAS;</b> <b>ALK; ROS1; RET; NTRK1;</b> <b>NTRK3; BRAF; or MET</b>	<b>KIT; NRAS; BRAF;</b> <b>HRAS; KRAS;</b> <b>NTRK3; ALK;</b> <b>or NF1</b>	<b>KIT, NRAS, KRAS,</b> <b>or</b> <b>BRAF</b>	<b>NRAS;</b> <b>BRAF p.V600E</b> (small lesions); <b>or BRAF</b>	<b>GNAQ;</b> <b>GNA11;</b> <b>or CYSLTR2</b>	<b>GNAQ, GNA11,</b> <b>CYSLTR2,</b> <b>or PLCB4</b>
<b>CDKN2A</b>	<b>CDKN2A;</b> <b>TERT;</b> <b>CCND1; GAB2</b>	<b>NF1;</b> <b>CDKN2A;</b> <b>SF3B1;</b> <b>CCND1; CDK4; MDM2</b>		<b>BAP1;</b> <b>EIF1AX; SF3B1</b>	<b>BAP1;</b> <b>SF3B1; EIF1AX</b>

Definitions: *Melanocytoma* is a tumorigenic neoplasm of melanocytes that generally has increased cellularity and/or atypia (compared with a common naevus) and an increased (although generally still low) probability of neoplastic progression; *tumorigenic* means forming a mass of neoplastic cells.

<sup>a</sup> Common mutations in each pathway are listed; mutations already identified in benign or borderline low lesions are shown in bold.  
<sup>b</sup> Blue, loss-of-function mutation; red, gain-of-function mutation; green, change-of-function mutation; orange, amplification; purple, rearrangement; grey, promoter mutation.

**Figure 82: Classification moléculaire de l'OMS des mélanomes et lésions précancéreuses [38]**

Au cours de la dernière décennie, l'étude des altérations génétiques des tumeurs mélanocytaires s'est considérablement développée, avec pour ambition d'affiner le diagnostic, de mieux prédire le pronostic de ces lésions et de perfectionner les approches thérapeutiques. Bien que les technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) tendent à s'imposer comme la norme à venir, une diversité de méthodes demeure en usage, chacune offrant des avantages et des limites spécifiques. Parmi ces techniques figurent la réaction en

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR), le profilage de  
l'expression génique (GEP), le séquençage Sanger, l'hybridation in situ en  
fluorescence (FISH) et l'hybridation génomique comparative (CGH). Chacune  
contribue à l'analyse avec une approche complémentaire, enrichissant notre  
compréhension des tumeurs mélanocytaires.

Dans notre série on rapporte un seul cas de mélanome pour lequel la  
recherche de la mutation BRAF a été demandée

**Tableau 19: Taux de mélanomes cutanés avec mutation BRAF et NRAS**

Auteurs	Mutation BRAF (%)	Mutation NRAS (%)
Broekaert et al[276]	50.5	16.6
Ponti et al [277]	70	19

## **VII. Traitement**

Les principaux objectifs de la prise en charge des patients atteints de  
mélanome cutané sont l'élimination de la tumeur et de ses métastases, ainsi que  
la diminution du risque de récurrence et le soulagement des symptômes  
associés. Plusieurs paramètres entrent en jeu pour définir l'option thérapeutique  
la mieux adaptée .

La majorité des patients diagnostiqués avec un mélanome présentent une  
maladie localisée à un stade précoce (stades I et II selon l'AJCC) .Dans ces

situations , lorsque la tumeur est opérable, l'exérèse chirurgicale complète (avec une marge de sécurité en fonction de l'épaisseur tumorale) reste le traitement de choix. Plus le stade est avancé, plus le recours à d'autres thérapies telles que la radiothérapie, le curage ganglionnaire et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, immunothérapie et thérapies ciblées) trouve son indication.

Les différentes options thérapeutiques pouvant être adoptées pour le mélanome cutané sont exposées dans le tableau suivant :

**Tableau 20:Stratégies thérapeutiques en fonction du stade de mélanome cutané[278]**

STADE	Chirurgie	Curage ganglionnaire	Immunothérapie	Chimiothérapie	Radiothérapie
Stade I	x				
Stade II	x		x		
Stade III opérable	x	x	x		x
Stade IV ou Stade III inopérable	x	x	x	x	x

## 1.Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive

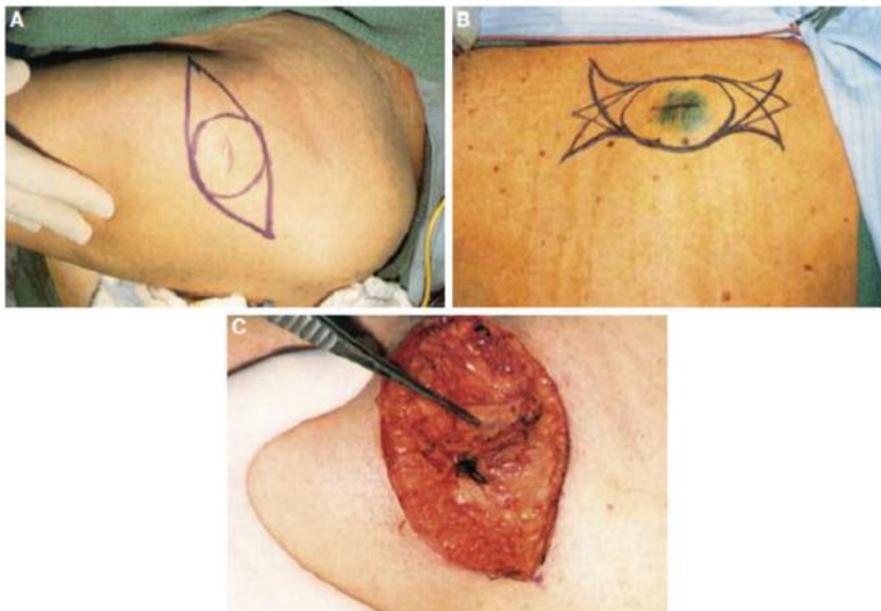
Le traitement recommandé auparavant impliquait une chirurgie agressive avec des résections larges et des marges de 3 à 5 cm autour du mélanome primaire.L'évolution vers des interventions moins invasives et mieux fondées a permis d'améliorer la gestion des mélanomes à un stade précoce tout en réduisant les morbidités liées au traitement.En conséquence,la majorité des patients atteints de mélanome cutané à un stade précoce peuvent être traités efficacement par une simple excision elliptique élargie à visée thérapeutique en respectant les marges de sécurité établies comme suit :

**Tableau 21:Marges de sécurité en fonction de l'épaisseur du mélanome cutané[278]**

<b>Epaisseur de la lésion</b>	<b>Marge d'exérèse recommandée</b>
<b>Mélanome in situ</b>	<b>0,5 cm</b>
<b>&lt; 1 mm</b>	<b>1 cm</b>
<b>1,01 – 2 mm</b>	<b>1 à 2 cm</b>
<b>2,01– 4 mm</b>	<b>2 cm</b>
<b>&gt;4 mm</b>	<b>2 à 3 cm</b>

L'exérèse des mélanomes des extrémités et de la face peut nécessiter des variations pour préserver les fonctions. Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée sur le visage. Si elle ne peut pas

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5  
cm est acceptable sous couvert d'un suivi histologique strict des berges.



**Figure 83: Exemples de marges d'excision : (a) planification d'une excision de 1 cm (b) diverses options pour exciser une lésion de 2 cm (c) la profondeur de l'excision s'étend jusqu'au fascia musculaire sans l'inclure .[279]**

## **2. Curage ganglionnaire total**

Le curage ganglionnaire total consiste à retirer par la chirurgie l'ensemble des ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome lorsque ceux-ci contiennent des métastases de mélanome. Le plus souvent il est réalisé soit à la suite d'un ganglion sentinelle positif, soit lorsque les investigations cliniques décèlent une atteinte des ganglions. Selon l'emplacement de la tumeur, les ganglions atteints peuvent siéger à différents endroits donnant lieu à la réalisation de différents curages axillaires, ilio-obturateur ou inguino-crural .[280]

La réalisation du curage ganglionnaire nécessite un bilan d'extension préalable à la recherche de métastases à distance. L'existence de métastases viscérales remet en question l'indication du curage qui devient alors palliatif.[281]

### **3.Traitement chirurgical des sites métastatiques**

En présence d'une maladie métastatique, l'exérèse chirurgicale des métastases doit faire l'objet d'une discussion systématique en RCP. Cette décision doit prendre en compte la localisation des métastases, leur nombre, l'évolution de la maladie, ainsi que la possibilité d'obtenir une rémission complète grâce à l'intervention chirurgicale.

### **4.Radiothérapie**

La radiothérapie est peu couramment utilisée dans le traitement du mélanome. Ses indications sont principalement palliatives , destinées à soulager les douleurs liées aux métastases osseuses compressives ou hyperalgiques . Toutefois, elle peut également être employée pour traiter des tumeurs inopérables et les métastases cérébrales multiples.[280]

### **5.Chimiothérapie**

Au cours des dernières décennies, plusieurs régimes de chimiothérapie ont été utilisés pour traiter le mélanome. Divers antinéoplasiques ont été testés, soit en monothérapie, soit en combinaison. Malheureusement, aucune étude clinique de phase 3 n'a réussi à démontrer une amélioration significative de la survie

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
globale avec ces traitements [282]. La dacarbazine, ainsi que son pro-  
médicament le témozolomide, sont les plus fréquemment employés. La  
dacarbazine, un agent alkylant approuvé en 1974 par la FDA, est considérée  
comme la chimiothérapie la plus efficace contre le mélanome métastatique, bien  
qu'elle ne constitue pas une solution idéale. En effet, le taux de réponse varie  
entre 8 et 20 %, et la durée médiane de cette réponse est de 4 à 6 mois, avec  
souvent des réponses partielles. Toutefois, faute de meilleures alternatives, la  
dacarbazine a longtemps été considérée comme le traitement standard.[283]  
Le témozolomide, quant à lui, est un pro-médicament qui se transforme en MTIC  
(5-[3-méthyltriazen-1-yl]imidazole-4-carboxamide), le métabolite actif de la  
dacarbazine. Contrairement à cette dernière, le témozolomide peut franchir la  
barrière hémato-encéphalique, ce qui en fait un traitement potentiel pour les  
métastases cérébrales[284].

## **6. Immunothérapie**

Le mélanome métastatique est longtemps resté une maladie au pronostic  
redoutable du fait de sa chimiorésistance. L'observation de régression  
spontanée, de vitiligos associés au mélanome, d'une incidence augmentée en cas  
d'immunosuppression sont autant de phénomènes indiquant une relation étroite  
entre système immunitaire et mélanome. La recherche thérapeutique tente  
depuis de nombreuses années de développer diverses méthodes afin d'induire  
une réponse immunitaire spécifique ou non spécifique.

### 6.1 Inhibiteurs de check-point immunologique (ICP)

✓ Inhibiteurs de CTLA-4 :[285][286]

Le CTLA-4 est une protéine régulatrice présente sur les lymphocytes T, jouant un rôle clé dans la phase initiale de stimulation . Il agit comme un régulateur négatif de la fonction des lymphocytes T cytotoxiques en se liant à des ligands sur les cellules présentatrices d'antigènes , induisant une anergie des lymphocytes T les empêchant ainsi d'attaquer les cellules tumorales .(Ribas, 2012). La possibilité de cibler le CTLA-4 dans le cadre du traitement du cancer a été introduite pour la première fois dans un article marquant publié en 1996 . Il a été démontré qu'un anticorps monoclonal ciblant le CTLA-4 bloquait sa fonction et renforçait l'immunité antitumorale dans des modèles murins, réduisant de manière significative la taille des tumeurs.

Ce travail préclinique a été transféré avec succès aux études cliniques, permettant le développement de l'ipilimumab , un anticorps monoclonal ciblant le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4).

Toutefois , il est nécessaire de mentionner que cette molécule peut être responsable d'effets secondaires d'ordre immunologique (immune related Adverse Events, irAE ) dont les principales cibles sont la peau , le tube digestif ,le foie et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

✓ Les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 [287]

PD-1 est une protéine exprimée sur certains lymphocytes, tandis que son principal ligand, PD-L1, est présent à la surface des cellules tumorales et de certaines autres cellules immunitaires. La liaison de PD-L1 avec PD-1 entraîne l'inactivation des lymphocytes T, principalement au sein des tissus périphériques, comme les métastases. Les inhibiteurs de PD-1, ainsi que ceux de PD-L1 en développement, visent à réactiver ces lymphocytes "endormis" afin de restaurer une réponse immune anti-tumorale. Les anti-PD-1 sont les plus avancés dans leur développement, avec deux molécules principales : le pembrolizumab et le nivolumab. Ces derniers, présentent un profil d'innocuité encore plus préférable à celui de l'ipilimumab.

**6.2 L'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) [288]**

Depuis 1986, la FDA américaine a approuvé l'utilisation de l'IFN- $\alpha$  comme traitement d'immunothérapie pour le mélanome cutané à haut risque de récurrence après une excision chirurgicale complète. Bien que cet agent ait été largement utilisé comme immunothérapie adjuvante, il est également reconnu pour ses effets secondaires nombreux. De plus, lors du suivi à long terme, ce médicament n'a eu aucun impact sur la survie globale des patients.

### **6.3 Immunothérapie par interleukine**

En 1998, l'interleukine-2 à haute dose est approuvée par la FDA américaine comme première immunothérapie pour le traitement du mélanome avancé, mais il n'a pas été approuvé en Europe. Avant de subir un traitement à l'IL-2, les patients doivent être évalués et certains biomarqueurs ont été étudiés, tels que les taux sériques de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et de fibronectine.

### **6.4 Les thérapies ciblées**

Environ 70 % des patients atteints de mélanome cutané présentent des mutations dans les gènes des voies de signalisation clés. Ces mutations d'oncogènes peuvent être associées à une prolifération cellulaire du mélanome et à un phénotype malin. L'approche thérapeutique ciblée utilise des inhibiteurs de petites molécules ou des anticorps qui affectent ces protéines mutées.[289]

#### **✓ Inhibiteurs de BRAF [290] [291]**

Les mutations du BRAF sont associées à l'activation de la voie de signalisation MAPK et à une croissance et une prolifération accrues des cellules cancéreuses. La mutation BRAF la plus courante se produit au niveau de l'acide aminé 600, dans lequel la valine normale est substituée, dans la plupart des cas, par l'acide glutamique (BRAF V600E), ou, moins fréquemment, elle est substituée par la lysine (BRAF V600K).

Le vémurafénib, un inhibiteur oral sélectif des mutations BRAF, a été approuvé (2011) par la FDA pour le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs de mutations BRAF V600E activatrices . Comparé à la chimiothérapie, dans BRAF V600E/K , le vemurafenib a amélioré les taux de réponse clinique, la survie sans progression et la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique. Des études ont rapporté que 90 % des patients ayant reçu du vemurafenib ont présenté une régression tumorale. Le dabrafenib est également un inhibiteur sélectif des mutations BRAF approuvé (2013) par la FDA pour le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs de mutations BRAF V600E.

Les patients éligibles à cette thérapie ciblée seront sélectionnés en fonction de leur profil mutationnel

✓ Inhibiteurs de MEK[292] [293]

Le ciblage des effecteurs de signalisation en aval des oncogènes conducteurs est une stratégie valable pour surmonter la résistance aux inhibiteurs de BRAF. MEK est une cible en aval de BRAF et, contrairement aux inhibiteurs de BRAF, les inhibiteurs de MEK ont montré une activité dans NRAS.

Le tramétinib, un inhibiteur pharmacologique de MEK1/2 avec une activité antitumorale, a été approuvé (2013) en monothérapie par la FDA pour le traitement des mélanomes malins non résecables ou métastatiques présentant des mutations BRAF.

Une thérapie combinée de trametinib et de dabrafenib (inhibiteur de la mutation BRAF) a montré des réponses objectives durables dans une étude randomisée, multicentrique et ouverte, et la combinaison a été approuvée (2014) par la FDA pour le traitement des mélanomes non résecables et métastatiques porteurs de BRAF .

✓ Inhibiteurs de C-Kit [294] [295]

Dans le mélanome, des mutations du gène C-KIT sont observées dans 39 % des mélanomes muqueux, 36 % des mélanomes lentigineux acral, 28 % des mélanomes cutanés en zones de peau chroniquement endommagées par le soleil, et absentes dans ceux sans lésion solaire chronique. Ces mutations ou amplifications peuvent activer constitutivement C-KIT, stimulant les voies MAPK et PI3K/AKT, et sont associées à une résistance médicamenteuse.

L'imatinib, un inhibiteur oral de C-KIT, montre une activité significative chez les patients atteints de mélanome métastatique avec anomalies C-KIT (30 % de réponse). D'autres inhibiteurs multikinases (sunitinib, dasatinib, nilotinib) présentent un potentiel chez ces patients, avec des essais en cours.

**6.5 Thérapie par virus oncolytique [296]**

La FDA a approuvé en 2015 le premier virus oncolytique pour le traitement des mélanomes, le talimogène laherparepvec (T-VEC), un virus de l'herpès simplex de type 1 génétiquement modifié. Cette souche virale non pathogène est

injectée directement dans un nodule de mélanome métastatique et, bien qu'elle pénètre dans les cellules normales et malignes, elle ne se réplique que dans les cellules de mélanome, entraînant la lyse des cellules tumorales et la libération d'antigènes spécifiques de la tumeur. Ces antigènes sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes, activant les réponses des lymphocytes T spécifiques du mélanome.

Les patients atteints de mélanomes réfractaires de stade IV ou de mélanomes non résécables de stade III ont été traités par T-VEC et, dans un essai clinique de phase II, une réponse clinique objective de 28 % a été observée.

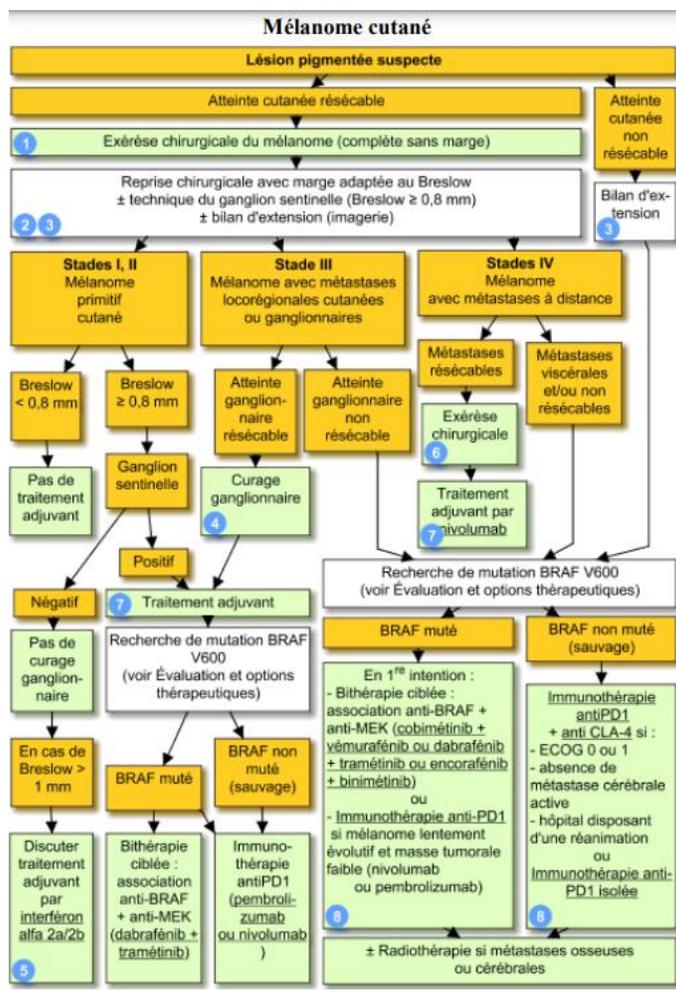


Figure 84:Arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de mélanome cutané.[297]

## **VIII. Dépistage et prévention**

La prévention du mélanome cutané englobe l'ensemble des stratégies à adopter dans le but de réduire le risque de survenue de la maladie ainsi qu'à limiter sa progression. Deux volets de prévention s'inscrivent dans cette démarche, à noter les mesures de prévention primaire, centrées sur la réduction des facteurs de risque identifiés, afin de diminuer l'incidence du mélanome. Ainsi qu'une prévention secondaire, centrée essentiellement sur le diagnostic précoce et la surveillance afin de potentialiser la réponse au traitement curatif. Cette approche globale s'impose comme une priorité de santé publique tenant compte du pronostic sombre de cette pathologie.

### **1. Prévention primaire**

L'objectif principal de la prévention primaire est d'informer la population sur les facteurs de risque et de promouvoir des comportements protecteurs, notamment :

Réduction de l'exposition aux UV : limiter l'exposition au soleil, notamment aux heures où les rayons UV sont les plus intenses (11 h-15 h), et éviter les cabines de bronzage.

Photoprotection physique : Rechercher des endroits ombragés pour les activités extérieures , porter des vêtements couvrants, un chapeau à large bord et des lunettes de soleil.

Utilisation raisonnée des écrans solaires : bien que efficaces pour prévenir les coups de soleil, les crèmes solaires ne doivent pas être considérées comme une protection unique, car elles peuvent encourager une exposition prolongée.

Elles doivent être utilisées en complément d'autres mesures de protection. Elles doivent protéger des UVA et UVB avec une application renouvelée toutes les 2 heures et après chaque bain, même pour les crèmes dites « résistantes » à l'eau.

La nécessité d'une sensibilisation de la population aux méfaits de l'ensoleillement et à l'utilisation abusive des crèmes s'impose. Cette sensibilisation se fait aux moyens de campagnes de prévention et d'information en expliquant aux gens le rôle du soleil dans le développement du mélanome ainsi que les moyens de protection solaire et les règles d'utilisation des produits antisolaires. Les médias peuvent jouer un rôle très important dans ce domaine.

## **2. Prévention secondaire**

La prévention secondaire vise à réduire la morbi-mortalité liées au mélanome par une détection précoce. Elle repose sur les attitudes suivantes :

Surveillance des lésions à haut risque : avec éventuelle exérèse préventive des nævus congénitaux de grande taille à risque de transformation mais également une surveillance clinique rigoureuse des patients présentant des nævus atypiques ou très nombreux.

Surveillance des sujets à risque notamment en identifiant les formes familiales de mélanome et en réalisant un examen systématique avec suivi des apparentés au premier degré.

L'autosurveillance est un élément clé dans le diagnostic précoce, car la majorité des mélanomes sont détectés par les patients eux-mêmes ou leur

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
entourage. Elle repose sur : l'utilisation de la règle ABCDE pour évaluer les lésions  
suspectes (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur hétérogène, Diamètre > 6 mm,  
Évolution) combinée à un examen régulier des téguments, éventuellement avec  
l'aide d'un miroir ou d'une tierce personne pour les zones difficiles à voir.

Il est donc judicieux afin d'assurer une prévention efficace du mélanome  
de mêler les différentes stratégies d'information, de modification des  
comportements à risque en impliquant les patients de façon active sans oublier  
la surveillance clinique. Toutes ces mesures , couplées aux avancées  
diagnostiques et thérapeutiques, peuvent avoir des résultats fructueux en  
améliorant le pronostic de cette maladie redoutable.

# CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous retenons que les tumeurs malignes cutanées à différenciation mélanocytaires représentent une entité lésionnelle agressive dont l'incidence mondiale ne cesse de croître.

L'étude anatomo-pathologique de ces lésions, constitue l'outil diagnostic de référence en se basant sur l'analyse des différents critères morphologiques, immunohistochimiques et parfois moléculaires qui permettent non seulement de lever l'ambiguïté en cas de doute diagnostique, mais également de déterminer le statut pronostic du patient et son éventuel profil évolutif. Toutefois, il est nécessaire de rappeler le rôle incontournable du clinicien dans la reconnaissance et l'identification précoce des lésions atypiques relatives à un potentiel mélanome cutané et nécessitant une prise en charge sans délai et efficace.

Les différentes recherches scientifiques ont permis d'élaborer des classifications actualisées et standardisées afin de bien catégoriser les patients en fonction de leur phénotype lésionnel et génomique et ainsi, de mieux adapter les outils thérapeutiques qui s'offrent à eux comme une arme de lutte face à cette maladie redoutable. Dans ce même raisonnement, les comptes-rendus anatomo-pathologiques sont élaborés de manière judicieuse et exhaustive, dans l'optique de fournir tous les éléments précieux et objectifs concernant le diagnostic et le pronostic.

Actuellement, bien que le traitement chirurgical demeure la pierre angulaire dans le cadre d'un traitement curatif, d'autres thérapies ont prouvé leur efficacité dans la gestion de cette maladie notamment grâce au panel d'immunothérapies disponibles.

Devant la fréquence des facteurs de mauvais pronostic associés à cette maladie ; la prévention s'impose en alliant l'information des patients ; leur éducation quant à l'importance de réaliser un auto-examen cutané à la recherche de lésions suspectes sans oublier bien sûr l'évitement de toute exposition solaire non raisonnée .

# RESUMES

## RÉSUMÉ

Les tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire, à savoir les mélanomes cutanés, sont des tumeurs malignes développées aux dépens des mélanocytes provenant de la crête neurale ayant migré au sein de l'épiderme, et exprimant les différents marqueurs mélanocytaires. Le diagnostic positif de ces tumeurs repose essentiellement sur l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire, notamment de la biopsie-exérèse, tandis que le traitement consiste classiquement en une excision ou résection chirurgicale, associée ou non à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie. Actuellement, avec l'essor des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, les outils thérapeutiques offrent aux patients une large gamme de traitements adaptés au profil moléculaire de leur tumeur.

En ce qui concerne notre étude rétrospective, elle a eu lieu au sein du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Son but est d'une part, d'établir le profil morphologique et immunohistochimique des tumeurs cutanées malignes à différenciation mélanocytaire afin de lever toute ambiguïté et redresser le diagnostic en cas de doute, et d'autre part de définir le profil moléculaire par la recherche de mutations RAS et BRAF afin d'établir une approche quant au profil évolutif de ces tumeurs et d'indiquer un traitement dans le sens des thérapies ciblées. Notre série étalée sur une période de 3 ans (2021-2023) était caractérisée par une moyenne de cas de tumeurs cutanées malignes à différenciation mélanocytaire de 3 cas par an. La moyenne d'âge était de 61.8 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 61 et 68 ans. Le sexe ratio était de 1,2 avec une légère prédominance

masculine. Les prélèvements reçus étaient des biopsies simples ou des biopsies-exérèses fixées et incluses en paraffine. La source de la demande provenait des laboratoires d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail. Concernant l'examen morphologique, le site des tumeurs principales étaient au niveau du membre inférieur dans 56% des cas, alors que 23% des cas de mélanomes cutanés ont été retrouvés au niveau du tronc et le reste était uniformément réparti entre le membre supérieur et la région de la tête et du cou. Pour l'analyse histopathologique, toutes les tumeurs étaient des mélanomes cutanés, dont 34% des mélanomes nodulaires, 45% acro-lentigineux, et 21% mélanomes SSM; aucun cas de mélanome de Dubreuilh n'a été rapporté. Les principaux facteurs histopronostiques étaient l'indice de Breslow qui était supérieur ou égal à 4mm dans 45% des cas, le niveau de Clark et Mihm, l'ulcération retrouvée dans 39% des cas, l'état des marges d'exérèse qui étaient lésionnelles dans 78% des cas contre saines dans 22 % des cas

Pour l'étude immunohistochimique à la recherche de marqueurs mélanocytaires, la PS100 a été retrouvée dans 12%, le Melan-A a été demandé et retrouvé dans 56% des cas et le HMB45 a été demandé et retrouvé dans 32% des cas. Pour l'étude moléculaire par recherche des mutations des gènes RAS et BRAF, on a adressé les patients à titre externe et la mutation BRAF a été objectivée chez un seul patient. A travers ces résultats, nous avons relevé les éléments fondamentaux nécessaires à l'élaboration des comptes rendus anatomopathologiques standardisés. Cette étude incite donc à améliorer les différentes étapes de l'examen anatomo-pathologique depuis la phase pré-

Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire Thèse N°058/25  
des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire à localisation cutanée  
analytique jusqu'à l'édition du compte-rendu final tout en soulignant la nécessité  
d'une bonne coopération clinico-pathologique indispensable à l'établissement  
d'une approche globale . Enfin , le développement de plateformes techniques  
selon des normes internationales plus sensibles ciblant les drivers oncogéniques  
a permis un traitement personnalisé « à la carte » pour les patients atteints de  
tumeurs cutanées malignes à différenciation mélanocytaire .

## **ABSTRACT**

Malignant tumors with melanocytic differentiation, specifically cutaneous melanomas, are malignant tumors that develop at the expense of melanocytes derived from the neural crest that have migrated into the epidermis, expressing various melanocytic markers. The definitive diagnosis of these tumors relies primarily on the histopathological examination of the surgical specimen, particularly the biopsy–excision. The standard treatment generally consists of surgical excision or resection, with or without radiotherapy and/or chemotherapy.

Currently, with the advancement of targeted therapies and immunotherapy, therapeutic tools offer patients a wide range of treatments tailored to the molecular profile of their tumor.

Our retrospective study was conducted in the pathology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes. Its objective was, on the one hand, to establish the morphological and immunohistochemical profile of malignant cutaneous tumors with melanocytic differentiation to eliminate any diagnostic ambiguity and refine the diagnosis in case of doubt. On the other hand, it aimed to define the molecular profile by searching for RAS and BRAF mutations to assess the tumor’s evolutionary profile and guide treatment towards targeted therapies.

Our study, spanning a period of three years (2021–2023), reported an average of three cases of malignant cutaneous tumors with melanocytic

differentiation per year. The average patient age was 61.8 years, with a predominance in the 61–68 age group. The sex ratio was 1.2, showing a slight male predominance. The received specimens consisted of simple biopsies or biopsy–excisions fixed and embedded in paraffin. All sample requests came from the pathology laboratories of the Moulay Ismail Military Hospital.

Regarding morphological analysis, the primary tumor site was the lower limb in 56% of cases, while 23% of cutaneous melanomas were found on the trunk. The remaining cases were evenly distributed between the upper limb and the head and neck region.

For histopathological analysis, all tumors were cutaneous melanomas, with 34% being nodular melanomas, 45% acral–lentiginous melanomas, and 21% superficial spreading melanomas (SSM). No cases of Dubreuilh melanoma were reported.

The main histoprognostic factors included the Breslow index, which was  $\geq 4$  mm in 45% of cases, the Clark and Mihm level, ulceration observed in 39% of cases, and the status of excision margins, which were involved in 78% of cases versus clear in 22%.

For the immunohistochemical study searching for melanocytic markers, PS100 was found in 12% of cases, Melan–A was requested and detected in 56% of cases, and HMB45 was requested and detected in 32% of cases.

For the molecular study investigating RAS and BRAF gene mutations, patients were referred externally, and a BRAF mutation was identified in only one patient.

Based on these results, we identified the essential elements required for drafting standardized histopathological reports. This study emphasizes the need to improve all stages of histopathological examination, from the pre-analytical phase to the final report issuance, while highlighting the necessity of strong clinico-pathological collaboration for a comprehensive approach.

Finally, the development of advanced technical platforms following highly sensitive international standards, targeting oncogenic drivers, has enabled personalized “tailor-made” treatments for patients with malignant cutaneous tumors with melanocytic differentiation.

ملخص

تعدّ الأورام الخبيثة ذات التمايز الميلانيني، وتحديدًا الأورام الميلانينية الجلدية، أورامًا خبيثة تتطور على حساب الخلايا الميلانينية التي تنشأ من العرف العصبي وتهاجر إلى البشرة، حيث تعبر عن مختلف الواسمات الميلانينية. يعتمد التشخيص الإيجابي لهذه الأورام بشكل أساسي على الدراسة التشريحية المرضية للعينة الجراحية، لا سيما الخزعة الاستئصالية، بينما يعتمد العلاج تقليديًا على الاستئصال الجراحي أو الاستئصال الجزئي، مع أو بدون العلاج الإشعاعي و/أو العلاج الكيميائي.

حاليًا، ومع تطور العلاجات الموجهة والعلاج المناعي، توفر الأدوات العلاجية للمرضى مجموعة واسعة من العلاجات التي تتكيف مع الملف الجزيئي لأورامهم.

أُجريت دراستنا الاستيعادية في قسم التشريح المرضي بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس. وكان هدفها من جهة، تحديد الخصائص المورفولوجية والمناعية النسيجية للأورام الجلدية الخبيثة ذات التمايز الميلانيني لإزالة أي لبس وتشخيص الحالات المشكوك فيها بشكل أدق. ومن جهة أخرى، هدفت إلى تحديد الملف الجزيئي من خلال البحث عن طفرات RAS و BRAF لتقييم تطور هذه الأورام وتوجيه العلاج نحو العلاجات المستهدفة.

شملت دراستنا فترة ثلاث سنوات (2021-2023)، بمتوسط ثلاث حالات سنويًا لأورام جلدية خبيثة ذات تمايز ميلانيني. وكان متوسط عمر المرضى 61.8 عامًا، مع تركيز أكبر في الفئة العمرية بين 61 و 68 عامًا. أما نسبة الذكور إلى الإناث فكانت 1.2، مع تفوق بسيط للذكور.

تضمنت العينات المستلمة خزعات بسيطة أو خزعات استئصالية تم تثبيتها وتضمينها في البارافين، وجميع الطلبات كانت واردة من مختبرات التشريح المرضي بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري.

فيما يخص التحليل المورفولوجي، كان الموقع الرئيسي للأورام هو الطرف السفلي بنسبة 56% من الحالات، بينما وُجدت الأورام الميلانينية الجلدية في الجذع بنسبة 23%، وتوزعت النسبة المتبقية بالتساوي بين الطرف العلوي ومنطقة الرأس والرقبة.

بالنسبة للتحليل النسيجي المرضي، كانت جميع الأورام ميلانينية جلدية، حيث تمثل الأورام الميلانينية العقيدية 34%، والأورام الميلانينية الأكريلية اللنتيجينية 45%، والأورام الميلانينية السطحية المنتشرة (21%) ولم يتم تسجيل أي حالة من الورم الميلانيني من نوع دوبريول.

أما العوامل النسيجية التنبؤية الرئيسية فشملت:

• مؤسوى Breslow ، حيث كان  $\geq 4$  ملم في 45% من الحالات.

• مستوى Clark و Mihm.

• وجود التقرح في 39% من الحالات.

• حالة هوامش الاستئصال، حيث كانت مصابة بالورم في 78% من الحالات وسليمة في 22% منها.

في الدراسة المناعية النسيجية التي استهدفت البحث عن الواسمات الميلانينية، تم العثور على بروتين PS100 في

12% من الحالات، بينما تم طلب وتحليل Melan-A في 56% من الحالات، و HMB45 في 32% من الحالات.

أما الدراسة الجزيئية التي بحثت عن طفرات جينات RAS و BRAF، فقد تم إرسال المرضى إلى مختبرات خارجية،

وتم تحديد طفرة BRAF لدى مريض واحد فقط.

من خلال هذه النتائج، حددنا العناصر الأساسية اللازمة لإعداد تقارير تشريحية مرضية موحدة. وتسلط هذه الدراسة

الضوء على الحاجة إلى تحسين جميع مراحل الفحص التشريحي المرضي، بدءاً من المرحلة قبل التحليلية وصولاً إلى إعداد

التقرير النهائي، مع التأكيد على ضرورة التعاون الوثيق بين الأطباء الإكلينكيين والمتخصصين في التشريح المرضي لضمان

نهج شامل.

وأخيراً، سمح تطوير منصات تقنية حديثة وفقاً لمعايير دولية حساسة تستهدف العوامل المسرطنة الأساسية بتوفير

علاجات مخصصة " حسب الطلب " للمرضى الذين يعانون من أورام جلدية خبيثة ذات تمايز ميلانيني

# ANNEXES

## Annexe I : Fiche d'exploitation

### IDENTITE :

- Nom :
- Prénom :
- Numéro de dossier :
- Lieu de l'étude histologique :
- Sexe :
- Age :
- Origine géographique :
- Profession :

### ANTECEDENTS

- Exposition solaire :
- Phototype :
  - I .
  - II .
  - III .
  - IV .
  - V .
  - VI .
- Lésions précancéreuses / Circonstances de découverte:
- Cas similaires dans la famille
- Autres : .....

**ETUDE CLINIQUE :**

- Nombre des lésions :
- Sièges :
- Taille (cm):
- Morphologie : lésion nodulaire • ulcérée • ulcéro-bourgeonnante •

Autre :

**ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :**

**1. Macroscopie**

a) Pièce opératoire :

- Type de prélèvement : • Biopsie simple • Biopsie-exérèse
- Orientation : • Oui • Non
- Dimensions (cm) :

b) Tumeur principale :

- Dimensions (cm) :
- Poids (g) :
- Description :
  - Aspect :
  - Couleur :
  - Siège :
  - Consistance :
  - Forme : • Plane • Nodulaire • Autre
  - Ulcération : • Oui • Non
  - Remaniements : • Nécrose • Zones de régression • Autre

c) Marges d'exérèse (cm) :

**2. Microscopie :**

- Tissu : • cutané • muqueuse • ganglionnaire • autre
- Siège de la prolifération :
- Architecture : • lentigineuse • nodulaire • pagétoïde • travées/cordons/ams/nappes • autre
- Taille cellulaire:
- Type cellulaire : • épithéloïde • fusiforme • polymorphe • spitzoïde • naevocytoïde • autre
- Atypies cyto-nucléaires :
  - ✓ Cytoplasme :
  - ✓ Noyau/ Nucléole :
- Pigment mélanique : • Oui • Non
- Type cutané : • Peau acrale • Kératose actinique • Élastose solaire
- Réaction de l'hôte :
- Type histologique : • Mélanome de type SSM • de Dubreuilh • MAL • MN
- Métastase ganglionnaire • Autre
- Phase de croissance : • verticale • horizontale

**3. Critères histopronostiques**

- Ulcération : • Oui • Non
- Taille (cm) :
- Epaisseur/ Indice de Breslow (mm) :
- Niveau d'invasion (Clark et Mihm) : • I • II • III • IV • V

- Foyers de nécrose : • Oui • Non
- Zones de régression : • Oui • Non
- Index mitotique (n mitoses/10 CFG):
- Marges d'exérèse : • saines • lésionnelles
- Emboles vasculaires: • Oui • Non
- Microsatellites : • Oui • Non
- Engainement péri-nerveux : • Oui • Non
- Lymphocytes intra-tumoraux (TIL) : • absents • présents • Brisk • Non-

Brisk

#### 4. Immunomarquage :

- Ac anti-PS100 : • absente • modérée • intense • localisée • diffuse
- Ac anti-MelanA: • absente • modérée • intense • localisée • diffuse
- Ac anti-HMB45: • absente • modérée • intense • localisée • diffuse

#### 5. Biologie moléculaire

Génotype BRAF (recherche de la mutation dans le cordon 600 du gène BRAF) : • absente • présente

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] R.L Mort , I.J Jackson , E.E Patton « La lignée des mélanocytes dans le développement et la maladie – PubMed », avril 2015.
- [2] « Melanoma of the Skin – Cancer Stat Facts », SEER.
- [3] M. Arnold et al., « Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040 », JAMA Dermatology, vol. 158, n° 5, p. 495-503, mai 2022
- [4] « Cancer Today ».
- [5] « Sci-Hub | Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. Mayo Clinic Proceedings, 82(3), 364–380 | 10.1016/s0025–6196(11)61033–1 ».
- [6] E. DE, M. D, S. RA, et W. R, WHO Classification of Skin Tumours.
- [7] J. E. Gershenwald et R. A. Scolyer, « Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond », Ann Surg Oncol, vol. 25, n° 8, p. 2105-2110, août 2018,
- [8] « Histopathologie cutanée : cytodiagnostics et biopsie cutanée», Ann Dermatol Venereol 2005;132:8589–104.
- [9] C. Prost–Squarcioni, « Histologie de la peau et des follicules pileux », Med Sci (Paris), vol. 22, n° 2, Art. n° 2, févr. 2006,
- [10] « Skin Cancer Screening – NCI ».
- [11] « Structure de la peau : Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes », Ann Dermatol Venereol 2005;132:855–48

- [12] N. K. Haass, K. S. M. Smalley, L. Li, et M. Herlyn, « Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma », *Pigment Cell Research*, vol. 18, n° 3, p. 150-159, 2005
- [13] « Slominski: Melanin pigmentation in mammalian skin... – Google Scholar ».
- [14] H. Aoki, Y. Yamada, A. Hara, et T. Kunisada, « Two distinct types of mouse melanocyte: differential signaling requirement for the maintenance of non-cutaneous and dermal versus epidermal melanocytes », *Development*, vol. 136, n° 15, p. 2511-2521, août 2009,
- [15] « Mort: The melanocyte lineage in development and disease – Google Scholar ».
- [16] « Dupin: Reversal of developmental restrictions in... – Google Scholar ».
- [17] « O’Rahilly: The development of the neural crest... – Google Scholar ».
- [18] Montaudié H, C. Bertolotto, R. Balloti, T. Passeron : «physiologie du système pigmentaire; Mélanogenèse». 98-015-A-10; EMC-Dermatologievolume 8; n°14; Novembre 2013 .
- [19] « Le Douarin: The neural crest – Google Scholar ».
- [20] « Serbedzija: Pathways of trunk neural crest cell migration... – Google Scholar ».
- [21] M. Cichorek, M. Wachulska, A. Stasiewicz, et A. Tymińska, « Skin melanocytes: biology and development », *Postepy Dermatol Alergol*, vol. 30, n° 1, p. 30-41, févr. 2013.

- [22] M. J. Domingues, L. Larue, et J. Bonaventure, « Migration des cellules du lignage mélanocytaire », *Med Sci (Paris)*, vol. 29, n° 3, p. 287-292, mars 2013.
- [23] M. Osawa, « Melanocyte stem cells », in *StemBook*, Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute, 2008.
- [24] « Nishimura: Dominant role of the niche in melanocyte... – Google Scholar ».
- [25] L. Huang, Y. Zuo, S. Li, et C. Li, « Melanocyte stem cells in the skin: Origin, biological characteristics, homeostatic maintenance and therapeutic potential », *Clin Transl Med*, vol. 14, n° 5, p. e1720, mai 2024.
- [26] C. R. Goding et H. Arnheiter, « MITF—the first 25 years », *Genes Dev.*, vol. 33, n° 15-16, p. 983-1007, janv. 2019.
- [27] M.S. Ignatius , H.E.Moose,H.M. El-Hodiri,P.D. Henion « Ignatius: colgate/hdac1 Repression of foxd3 expression... – Google Scholar »,octobre 2007.
- [28] N. Vandamme et G. Berx, « From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond », *Cell Mol Life Sci*, vol. 76, n° 10, p. 1919-1934, mars 2019.
- [29] « Biology of human melanocyte development, Piebaldism, and Waardenburg syndrome – Saleem – 2019 – Pediatric Dermatology – Wiley Online Library ».
- [30] R. L. Mort, I. J. Jackson, et E. E. Patton, « The melanocyte lineage in development and disease », *Development*, vol. 142, n° 4, p. 620-632, févr. 2015.

- [31] S. Benito-Martínez, L. Salavessa, G. Raposo, M. S. Marks, et C. Delevoye, « Melanin Transfer and Fate within Keratinocytes in Human Skin Pigmentation », *Integr Comp Biol*, vol. 61, n° 4, p. 1546-1555, oct. 2021.
- [32] L. Le, J. Sirés-Campos, G. Raposo, C. Delevoye, et M. S. Marks, « Melanosome Biogenesis in the Pigmentation of Mammalian Skin », *Integr Comp Biol*, vol. 61, n° 4, p. 1517-1545, oct. 2021.
- [33] « Williams: Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous... – Google Scholar ».
- [34] « Seiberg: Keratinocyte-melanocyte interactions during... – Google Scholar ».
- [35] L. E. Davis, S. C. Shalin, et A. J. Tackett, « Current state of melanoma diagnosis and treatment », *Cancer Biol Ther*, vol. 20, n° 11, p. 1366-1379, août 2019.
- [36] S. T. Gallice, « Nivolumab : une avancée majeure en immunothérapie dans le traitement du mélanome cutané métastatique », p. 117, juill. 2017.
- [37] M. Cichorek, M. Wachulska, A. Stasiewicz, et A. Tymińska, « Skin melanocytes: biology and development », *Postepy Dermatol Alergol*, vol. 30, n° 1, p. 30-41, févr. 2013.
- [38] O. S. Cherepakhin, Z. B. Argenyi, et A. S. Moshiri, « Genomic and Transcriptomic Underpinnings of Melanoma Genesis, Progression, and Metastasis », *Cancers*, vol. 14, n° 1, Art. n° 1, janv. 2022.

- [39] X. Sun, N. Zhang, C. Yin, B. Zhu, et X. Li, « Ultraviolet Radiation and Melanomagenesis: From Mechanism to Immunotherapy », *Front. Oncol.*, vol. 10, juill. 2020.
- [40] K. Kamiński, U. Kazimierzak, et T. Kolenda, « Oxidative stress in melanogenesis and melanoma development », *Contemp Oncol (Pozn)*, vol. 26, n° 1, p. 1-7, 2022.
- [41] G. Palmieri et al., « Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches », *Curr Oncol Rep*, vol. 20, n° 11, p. 86, sept. 2018.
- [42] « The genomic landscape of cutaneous melanoma – Zhang – 2016 – Pigment Cell & Melanoma Research – Wiley Online Library ».
- [43] S. M. Ostrowski et D. E. Fisher, « Biology of Melanoma », *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 35, n° 1, p. 29-56, févr. 2021.
- [44] C. Pandiani , G.E Béranger, J.Leclerc , R.Ballotti , C. Bertolotto « Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities », avril 2017.
- [45] « From melanocytes to melanomas | Nature Reviews Cancer ».
- [46] R. Akbani et al., « Genomic Classification of Cutaneous Melanoma », *Cell*, vol. 161, n° 7, p. 1681-1696, juin 2015.
- [47] C. Peyssonnaud et A. Eychène, « The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation », *Biology of the Cell*, vol. 93, n° 1-2, p. 53-62, 2001.
- [48] D. K. Morrison, « MAP Kinase Pathways », *Cold Spring Harb Perspect Biol*, vol. 4, n° 11, p. a011254, janv. 2012.

- [49] J. A. McCubrey et al., « Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, vol. 1773, n° 8, p. 1263-1284, août 2007.
- [50] G. T. Gibney, J. L. Messina, I. V. Fedorenko, V. K. Sondak, et K. S. M. Smalley, « Paradoxical oncogenesis—the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 10, n° 7, p. 390-399, juill. 2013.
- [51] G. Castellani et al., « BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers », *Cancers (Basel)*, vol. 15, n° 16, p. 4026, août 2023.
- [52] Cosmic, « COSMIC – Catalogue of Somatic Mutations in Cancer ».
- [53] L. Cheng, A. Lopez-Beltran, F. Massari, G. T. MacLennan, et R. Montironi, « Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine », *Modern Pathology*, vol. 31, n° 1, p. 24-38, janv. 2018.
- [54] P. T. C. Wan et al., « Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF », *Cell*, vol. 116, n° 6, p. 855-867, mars 2004.
- [55] D. B. Johnson et K. B. Dahlman, « Class Matters: Sensitivity of BRAF-Mutant Melanoma to MAPK Inhibition », *Clinical Cancer Research*, vol. 24, n° 24, p. 6107-6109, déc. 2018.

- [56] N. Turner, O. Ware, et M. Bosenberg, « Genetics of metastasis: melanoma and other cancers », *Clin Exp Metastasis*, vol. 35, n° 5, p. 379-391, août 2018.
- [57] C. Melis, A. Rogiers, O. Bechter, et J. J. van den Oord, « Molecular genetic and immunotherapeutic targets in metastatic melanoma », *Virchows Arch*, vol. 471, n° 2, p. 281-293, août 2017.
- [58] N. R. Adler, A. Haydon, C. A. McLean, J. W. Kelly, et V. J. Mar, « Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma », *Pigment Cell & Melanoma Research*, vol. 30, n° 1, p. 13-27, 2017.
- [59] T. Randic, I. Kozar, C. Margue, J. Utikal, et S. Kreis, « NRAS mutant melanoma: Towards better therapies », *Cancer Treatment Reviews*, vol. 99, p. 102238, sept. 2021.
- [60] S. M. Ostrowski et D. E. Fisher, « Biology of Melanoma », *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 35, n° 1, p. 29-56, févr. 2021.
- [61] A. H. Shain et B. C. Bastian, « From melanocytes to melanomas », *Nat Rev Cancer*, vol. 16, n° 6, p. 345-358, juin 2016.
- [62] V. J. Mar et al., « BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histologic and molecular signatures of UV damage », *Clin Cancer Res*, vol. 19, n° 17, p. 4589-4598, sept. 2013.
- [63] T. Brotelle et J.-O. Bay, « La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs

- prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie », Bulletin du Cancer, vol. 103, n° 1, p. 18-29, janv. 2016.
- [64] « Genetics of metastasis: melanoma and other cancers | Clinical & Experimental Metastasis ».
- [65] S. M. Ostrowski et D. E. Fisher, « Biology of Melanoma », Hematology/Oncology Clinics, vol. 35, n° 1, p. 29-56, févr. 2021,
- [66] L. Coutte, C. Dreyer, M.-P. Sablin, S. Faivre, et É. Raymond, « Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales », Bulletin du Cancer, vol. 99, n° 2, p. 173-180, févr. 2012,
- [67] S. Vignot, S. Faivre, D. Aguirre, et E. Raymond, « mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives », Ann Oncol, vol. 16, n° 4, p. 525-537, avr. 2005.
- [68] L. Coutte, C. Dreyer, M.-P. Sablin, S. Faivre, et É. Raymond, « Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales », Bulletin du Cancer, vol. 99, n° 2, p. 173-180, févr. 2012.
- [69] « Understanding the mTOR Signaling Pathway: A Key Player in Cell Growth and Metabolism », Assay Genie.
- [70] D. A. Kircher et al., « AKT1E17K Activates Focal Adhesion Kinase and Promotes Melanoma Brain Metastasis », Molecular Cancer Research, vol. 17, n° 9, p. 1787-1800, sept. 2019,
- [71] M. P. Levesque, P. F. Cheng, M. I. G. Raaijmakers, A. Saltari, et R. Dummer, « Metastatic melanoma moves on: translational science in the era of

- personalized medicine », *Cancer Metastasis Rev*, vol. 36, n° 1, p. 7-21, mars 2017
- [72] « Complete Loss of PTEN Protein Expression Correlates with Shorter Time to Brain Metastasis and Survival in Stage IIIB/C Melanoma Patients with BRAFV600 Mutations | *Clinical Cancer Research* | American Association for Cancer Research ».
- [73] « The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers – Antonescu – 2011 – *The Journal of Pathology* – Wiley Online Library ».
- [74] M. A. Lemmon et K. M. Ferguson, « A New Twist in the Transmembrane Signaling Tool-Kit », *Cell*, vol. 130, n° 2, p. 213-215, juill. 2007
- [75] D. D. M. Pham, S. Guhan, et H. Tsao, « KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications », *Yonsei Medical Journal*, vol. 61, n° 7, p. 562-571, juill. 2020.
- [76] N. Turner, O. Ware, et M. Bosenberg, « Genetics of metastasis: melanoma and other cancers », *Clin Exp Metastasis*, vol. 35, n° 5, p. 379-391, août 2018.
- [77] D. D. M. Pham, S. Guhan, et H. Tsao, « KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications », *Yonsei Medical Journal*, vol. 61, n° 7, p. 562-571, juill. 2020
- [78] E. Shtivelman et al., « Pathways and therapeutic targets in melanoma », *Oncotarget*, vol. 5, n° 7, p. 1701-1752, avr. 2014,
- [79] « Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma | *Journal of Clinical Oncology* ».

- [80] S. M. Ostrowski et D. E. Fisher, « Biology of Melanoma », *Hematology/Oncology Clinics*, vol. 35, n° 1, p. 29-56, févr. 2021,
- [81] I. Z. M. Kreuger, R. C. Sliker, T. van Groningen, et R. van Doorn, « Therapeutic Strategies for Targeting CDKN2A Loss in Melanoma », *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 143, n° 1, p. 18–25.e1, janv. 2023.
- [82] I. Z. M. Kreuger, R. C. Sliker, T. van Groningen, et R. van Doorn, « Therapeutic Strategies for Targeting CDKN2A Loss in Melanoma », *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 143, n° 1, p. 18–25.e1, janv. 2023,
- [83] C. J. Hussussian et al., « Germline p16 mutations in familial melanoma », *Nat Genet*, vol. 8, n° 1, p. 15-21, sept. 1994,.
- [84] C. A. Tonnessen et N. K. Haass, « Melanoma: From Tumor-Specific Mutations to a New Molecular Taxonomy and Innovative Therapeutics », in *Personalized Treatment Options in Dermatology*, T. Bieber et F. Nestle, Éd., Berlin, Heidelberg: Springer, 2015, p. 7-27.
- [85] M. Pissa et al., « CDKN2A genetic testing in melanoma-prone families in Sweden in the years 2015–2020: implications for novel national recommendations », *Acta Oncologica*, vol. 60, n° 7, p. 888-896, juill. 2021.
- [86] T. P. Potjer et al., « CM-Score: a validated scoring system to predict CDKN2A germline mutations in melanoma families from Northern Europe », *Journal of Medical Genetics*, vol. 55, n° 10, p. 661-668, oct. 2018.
- [87] E. A. Holland et al., « FRAME: Familial Risk Assessment of Melanoma—a risk prediction tool to guide CDKN2A germline mutation testing in Australian familial melanoma », *Familial Cancer*, vol. 20, n° 3, p. 231-239, juill. 2021.

- [88] S. Horn et al., « TERT Promoter Mutations in Familial and Sporadic Melanoma », *Science*, vol. 339, n° 6122, p. 959-961, févr. 2013
- [89] B. Heidenreich et R. Kumar, « TERT promoter mutations in telomere biology », *Mutat Res Rev Mutat Res*, vol. 771, p. 15-31, 2017,
- [90] Y. Guo et al., « TERT Promoter Mutations and Telomerase in Melanoma », *J Oncol*, vol. 2022, p. 6300329, juill. 2022.
- [91] « Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary cutaneous melanoma | Nature Communications ».
- [92] E. Nagore et al., « TERT promoter mutations associate with fast-growing melanoma. | EBSCOhost ».
- [93] N. Turner, O. Ware, et M. Bosenberg, « Genetics of metastasis: melanoma and other cancers », *Clin Exp Metastasis*, vol. 35, n° 5-6, p. 379-391, août 2018
- [94] M. Rodrigues et al., « Evolutionary Routes in Metastatic Uveal Melanomas Depend on MBD4 Alterations », *Clin Cancer Res*, vol. 25, n° 18, p. 5513-5524, sept. 2019
- [95] S. Carreira et al., « Mitf cooperates with Rb1 and activates p21Cip1 expression to regulate cell cycle progression », *Nature*, vol. 433, n° 7027, p. 764-769, févr. 2005.
- [96] C. Teixido, P. Castillo, C. Martinez-Vila, A. Arance, et L. Alos, « Molecular Markers and Targets in Melanoma », *Cells*, vol. 10, n° 9, p. 2320, sept. 2021.

- [97] « Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma | Nature ».
- [98] « Cancer stem cells versus phenotype-switching in melanoma – Hoek – 2010 – Pigment Cell & Melanoma Research – Wiley Online Library ».
- [99] S. Strashilov et A. Yordanov, « Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances », International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, n° 12, Art. n° 12, janv. 2021,
- [100] K. A. Avery-Kiejda et al., « P53 in human melanoma fails to regulate target genes associated with apoptosis and the cell cycle and may contribute to proliferation », BMC Cancer, vol. 11, n° 1, p. 203, mai 2011,
- [101] « Prognostic prediction of the immunohistochemical expression of p16 and p53 in cutaneous melanoma: a comparison of two populations from different geographical regions | European Journal of Histochemistry ».
- [102] B. Ragnarsson-Olding, A. Platz, L. Olding, et U. Ringborg, « p53 protein expression and TP53 mutations in malignant melanomas of sun-sheltered mucosal membranes versus chronically sun-exposed skin », Melanoma Research, vol. 14, n° 5, p. 395, oct. 2004.
- [103] « Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care – Scolyer – 2011 – Molecular Oncology – Wiley Online Library »
- [104] J. Read, K. A. W. Wadt, et N. K. Hayward, « Melanoma genetics », Journal of Medical Genetics, vol. 53, n° 1, p. 1-14, janv. 2016,
- [105] « TERT Promoter Mutations in Familial and Sporadic Melanoma | Science ».

- [106] « An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background | Nature ».
- [107] V. W. Rebecca, V. K. Sondak, et K. S. M. Smalley, « A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations », *Melanoma Res*, vol. 22, n° 2, p. 114-122, avr. 2012,
- [108] D. Schadendorf et al., « Melanoma », *The Lancet*, vol. 392, n° 10151, p. 971-984, sept. 2018,
- [109] C. Teixido, P. Castillo, C. Martinez-Vila, A. Arance, et L. Alos, « Molecular Markers and Targets in Melanoma », *Cells*, vol. 10, n° 9, p. 2320, sept. 2021
- [110] E. Hodis et al., « A Landscape of Driver Mutations in Melanoma », *Cell*, vol. 150, n° 2, p. 251-263, juill. 2012,
- [111] V. J. McGovern et al., « The classification of malignant melanoma and its histologic reporting », *Cancer*, vol. 32, n° 6, p. 1446-1457, 1973.
- [112] V. O. Melnikova et M. Bar-Eli, « Transcriptional control of the melanoma malignant phenotype », *Cancer Biology & Therapy*, vol. 7, n° 7, p. 997-1003, juill. 2008
- [113] I. J. Fidler, « Critical determinants of metastasis », *Seminars in Cancer Biology*, vol. 12, n° 2, p. 89-96, avr. 2002.
- [114] F. Gesbert et L. Larue, « Le mélanome cutané – Des modèles rationalisés aux soins des patients », *Med Sci (Paris)*, vol. 34, n° 5, Art. n° 5, mai 2018.
- [115] H. R. Byers et J. Bhawan, « PATHOLOGIC PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA »,

Hematology/Oncology Clinics of North America, vol. 12, n° 4, p. 717-735,  
août 1998.

[116]« New insights on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment  
of melanoma | Request PDF », ResearchGate, déc. 2024,

[117]H. Sung et al., « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of  
Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries », CA: A  
Cancer Journal for Clinicians, vol. 71, n° 3, p. 209-249, 2021,

[118]H. Sung et al., « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of  
Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries », CA: A  
Cancer Journal for Clinicians, vol. 71, n° 3, p. 209-249, 2021.

[119]« Melanoma of the Skin – Cancer Stat Facts », SEER.

[120]J. Ferlay et al., « Global cancer observatory: cancer today », Lyon:  
International agency for research on cancer, vol. 20182020, 2020.

[121]J.-L. Bulliard, B. Cox, et J. M. Elwood, « Latitude gradients in melanoma  
incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand »,  
Cancer Causes Control, vol. 5, n° 3, p. 234-240, mai 1994.

[122]N. Almaani et al., « Incidence Trends of Melanoma and Nonmelanoma Skin  
Cancers in Jordan From 2000 to 2016 », JCO Glob Oncol, n° 9, p. e2200338,  
févr. 2023.

[123]K. Saginala, A. Barsouk, J. S. Aluru, P. Rawla, et A. Barsouk, « Epidemiology  
of Melanoma », Medical Sciences, vol. 9, n° 4, Art. n° 4, déc. 2021.

[124]« Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région d'Agadir ».

- [125] N.Ammar, « Mémoire de fin d'études: MÉLANOMES CUTANÉS : ETUDE  
EPIDEMIO-CLINIQUE CHEZ 68 PATIENTS ».
- [126]M. N. Baaziz, « Née le 26/09/1995 à Marrakech POUR L'OBTENTION DU  
DOCTORAT EN MEDECINE MOTS CLÉS ».
- [127]O. D. Dhaidah, M. Sahibi, A. Bhihi, M. Quaboul, et Y. Benchamkha,  
« CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMAS: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND  
THERAPEUTIC ASPECTS. EXPERIENCE OF THE PLASTIC SURGERY  
DEPARTMENT IN MOHAMMED VI HOSPITAL OF MARRAKECH- MOROCCO. »,  
International Journal of Advanced Research (IJAR), vol. 6, n° 5, p. 23-35, mai  
2018.
- [128]M. Bouskoul et S. Amal, « Le profil épidémiologique du mélanome cutané  
dans la région d'Agadir ».
- [129]« Les différences de race, d'âge et de site anatomique spécifiques au sexe  
dans le mélanome cutané suggèrent des mécanismes différentiels de  
mélanome à apparition précoce et tardive ».
- [130]M. G. Davey, N. Miller, et N. M. McInerney, « A Review of Epidemiology and  
Cancer Biology of Malignant Melanoma », Cureus, vol. 13, n° 5, p. e15087.
- [131]S. N. Markovic et al., « Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1:  
Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis », Mayo  
Clinic Proceedings, vol. 82, n° 3, p. 364-380, mars 2007.
- [132]SPF, « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de  
1978 à 2000 ».

- [133]L. Tahiri Elousrouti et al., « Histopathologic and Molecular Features of Cutaneous Melanoma in a Moroccan Population », *Cureus*, vol. 15, n° 7, p. e42691.
- [134]D. S. Rigel, « Epidemiology of Melanoma », *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 29, n° 4, p. 204-209, déc. 2010, .
- [135]J. Moreira, E. Moreira, F. Azevedo, et A. Mota, « Melanoma Maligno Cutâneo: Estudo Retrospectivo de Sete Anos (2006–2012) », *Acta Médica Portuguesa*, vol. 27, n° 4, Art. n° 4, août 2014
- [136]A. M. Forsea, V. del Marmol, E. de Vries, E. E. Bailey, et A. C. Geller, « Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities », *British Journal of Dermatology*, vol. 167, n° 5, p. 1124-1130, nov. 2012.
- [137]D. Serraino et al., « Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma (review) », *Oncol Rep*, vol. 5, n° 4, p. 905-909, 1998.
- [138]F. Tas, S. Kurul, H. Camlica, et E. Topuz, « Malignant Melanoma in Turkey: A Single Institution's Experience on 475 Cases », *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, n° 12, p. 794-799, déc. 2006.
- [139]« Epidémiologie des cancers cutanés – Détection précoce des cancers de la peau ».
- [140]N. M. Ferrari Júnior, H. Muller, M. Ribeiro, M. Maia, et J. A. Sanches Júnior, « Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study », *Sao Paulo Med J*, vol. 126, n° 1, p. 41-47, janv. 2008.

- [141] E. Cho, B. A. Rosner, et G. A. Colditz, « Risk Factors for Melanoma by Body Site », *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 14, n° 5, p. 1241-1244, mai 2005.
- [142] K. Radhika, A. K. Prayaga, et C. Sundaram, « A clinicopathologic study of malignant melanoma based on cytomorphology », *Indian Journal of Cancer*, vol. 53, n° 1, p. 199, mars 2016,
- [143] K. Kamyab et al., « Characteristic features of cutaneous melanoma in a dermatology referral centre in Tehran, Iran », *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 58, n° 4, p. e228-e231, 2017.
- [144] A. Green, R. Maclennan, P. Y. And, et N. Martin, « Site distribution of cutaneous melanoma in queensland », *Intl Journal of Cancer*, vol. 53, n° 2, p. 232-236, janv. 1993.
- [145] K. Kamyab et al., « Characteristic features of cutaneous melanoma in a dermatology referral centre in Tehran, Iran », *Aust J Dermatology*, vol. 58, n° 4, nov. 2017.
- [146] N. A. Bowden, K. A. Ashton, K. A. Avery-Kiejda, X. D. Zhang, P. Hersey, et R. J. Scott, « Nucleotide Excision Repair Gene Expression after Cisplatin Treatment in Melanoma », *Cancer Research*, vol. 70, n° 20, p. 7918-7926, oct. 2010.
- [147] C. Nishigori, « [Xeroderma Pigmentosum] », *Brain Nerve*, vol. 71, n° 4, p. 394-399, avr. 2019.
- [148] E. A. Holly, D. A. Aston, R. D. Cress, D. K. Ahn, et J. J. Kristiansen, « Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan,

- and other risk factors related to ultraviolet light », *Am J Epidemiol*, vol. 141, n° 10, p. 923-933, mai 1995,
- [149] R. A. Lew, A. J. Sober, N. Cook, R. Marvell, et T. B. Fitzpatrick, « Sun exposure habits in patients with cutaneous melanoma: a case control study », *J Dermatol Surg Oncol*, vol. 9, n° 12, p. 981-986, déc. 1983,
- [150] A. Østerlind, M. A. Tucker, B. J. Stone, et O. M. Jensen, « The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure », *International Journal of Cancer*, vol. 42, n° 3, p. 319-324, 1988,.
- [151] D. Whiteman et A. Green, « Melanoma and sunburn », *Cancer Causes Control*, vol. 5, n° 6, p. 564-572, nov. 1994.
- [152] E. A. Drobetsky, J. Turcotte, et A. Châteauneuf, « A role for ultraviolet A in solar mutagenesis », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 92, n° 6, p. 2350-2354, mars 1995
- [153] C. Bevona, W. Goggins, T. Quinn, J. Fullerton, et H. Tsao, « Cutaneous melanomas associated with nevi », *Arch Dermatol*, vol. 139, n° 12, p. 1620-1624; discussion 1624, déc. 2003,
- [154] A. M. Goldstein, M. A. Tucker, W. A. Crutcher, P. Hartge, et R. W. Sagebiel, « The inheritance pattern of dysplastic naevi in families of dysplastic naevus patients », *Melanoma Res*, vol. 3, n° 1, p. 15-22, févr. 1993,
- [155] M. A. Tucker et al., « Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma », *JAMA*, vol. 277, n° 18, p. 1439-1444, mai 1997.

- [156] E. A. Holly, J. W. Kelly, S. N. Shpall, et S. H. Chiu, « Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma », *J Am Acad Dermatol*, vol. 17, n° 3, p. 459-468, sept. 1987,
- [157] A. M. Goldstein et al., « Further evidence for a locus for cutaneous malignant melanoma–dysplastic nevus (CMM/DN) on chromosome 1p, and evidence for genetic heterogeneity », *Am J Hum Genet*, vol. 52, n° 3, p. 537-550, mars 1993.
- [158] « Naevus pigmentaire congénital », *Chirurgie pédiatrique*.
- [159] L. Naldi, G. Lorenzo Imberti, F. Parazzini, S. Gallus, et C. La Vecchia, « Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case–control study », *Cancer*, vol. 88, n° 12, p. 2703-2710, juin 2000,
- [160] M. T. Landi et al., « Combined risk factors for melanoma in a Mediterranean population », *Br J Cancer*, vol. 85, n° 9, p. 1304-1310, nov. 2001.
- [161] Z. S. Tannous, M. C. Mihm, A. J. Sober, et L. M. Duncan, « Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management », *J Am Acad Dermatol*, vol. 52, n° 2, p. 197-203, févr. 2005,.
- [162] L. Titus–Ernstoff, A. E. Perry, S. K. Spencer, J. J. Gibson, B. F. Cole, et M. S. Ernstoff, « Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk », *Int J Cancer*, vol. 116, n° 1, p. 144-149, août 2005,

- [163]M. A. Tucker et al., « Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma », JAMA, vol. 277, n° 18, p. 1439-1444, mai 1997.
- [164]K. Saginala, A. Barsouk, J. S. Aluru, P. Rawla, et A. Barsouk, « Epidemiology of Melanoma », Medical Sciences, vol. 9, n° 4, Art. n° 4, déc. 2021,
- [165]V. Terushkin et al., « A prospective study evaluating the utility of a 2-mm biopsy margin for complete removal of histologically atypical (dysplastic) nevi », Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 77, n° 6, p. 1096-1099, déc. 2017.
- [166]D. E. Elder, « Melanoma progression », Pathology, vol. 48, n° 2, p. 147-154, févr. 2016, .
- [167]E. Cho, B. A. Rosner, et G. A. Colditz, « Risk factors for melanoma by body site », Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, vol. 14, n° 5, p. 1241-1244, mai 2005.
- [168]E. Cho, B. A. Rosner, D. Feskanich, et G. A. Colditz, « Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites », J Clin Oncol, vol. 23, n° 12, p. 2669-2675, avr. 2005,.
- [169]K. Volkovova, D. Bilanicova, A. Bartonova, S. Letašiová, et M. Dusinska, « Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review », Environmental Health, vol. 11, n° 1, p. S12, juin 2012,.
- [170]K. D. Meyle et P. Guldberg, « Genetic risk factors for melanoma », Hum Genet, vol. 126, n° 4, p. 499-510, oct. 2009,

- [171] C. B. Begg et al., « Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample », *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, n° 20, p. 1507-1515, oct. 2005
- [172] D. S. Rigel, « Epidemiology of Melanoma », *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 29, n° 4, p. 204-209, déc. 2010,
- [173] J. Y. Lin et D. E. Fisher, « Melanocyte biology and skin pigmentation », *Nature*, vol. 445, n° 7130, p. 843-850, févr. 2007,
- [174] S. O. Pyrhönen et M. J. Kajanti, « The use of large fractions in radiotherapy for malignant melanoma », *Radiother Oncol*, vol. 24, n° 3, p. 195-197, juill. 1992
- [175] H. R. Katz, « The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 7, n° 7, p. 907-911, juill. 1981.
- [176] C. U. Brand et al., « Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors », *Cancer*, vol. 79, n° 12, p. 2345-2353, juin 1997.
- [177] « Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e », McGraw Hill Medical.
- [178] « International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) ».
- [179] « Fig. 1 Fitzpatrick Skin Phototype Classification (FSPC) scale depicting... », ResearchGate.

[180]S. Gandini et al., « Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma:

III. Family history, actinic damage and phenotypic factors », European Journal of Cancer, vol. 41, n° 14, p. 2040-2059, sept. 2005,

[181]« 25 years of UV-induced Immunosuppression Mediated by T Cells—From

Disregarded T Suppressor Cells to Highly Respected Regulatory T Cells† – Schwarz – 2008 – Photochemistry and Photobiology – Wiley Online Library ».

[182]« Inflammatory Doses of UV May Not Be Necessary for Skin Carcinogenesis†

– Halliday – 2008 – Photochemistry and Photobiology – Wiley Online Library ».

[183]« Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT

cells | Nature Immunology ».

[184]C. S. Hollenbeak, M. M. Todd, E. M. Billingsley, G. Harper, A.–M. Dyer, et E.

J. Lengerich, « Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients », Cancer, vol. 104, n° 9, p. 1962-1967, nov. 2005,

[185]K. J. Smith, H. G. Skelton, J. Yeager, P. Angritt, et K. F. Wagner, « Cutaneous

neoplasms in a military population of HIV-1-positive patients. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research », J Am Acad Dermatol, vol. 29, n° 3, p. 400-406, sept. 1993,

[186]C. H. O'Neill et C. R. Scoggins, « Melanoma », Journal of Surgical Oncology,

vol. 120, n° 5, p. 873-881, 2019

[187]N. R. Abbasi et al., « Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma Revisiting the

ABCD Criteria », JAMA, vol. 292, n° 22, p. 2771-2776, déc. 2004,

- [188]S. Waseh et J. B. Lee, « Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis », *Front. Med.*, vol. 10, nov. 2023,
- [189]J. Lopes, C. M. P. Rodrigues, M. M. Gaspar, et C. P. Reis, « Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances », *Cancers*, vol. 14, n° 19, Art. n° 19, janv. 2022.
- [190]J. Gachon et al., « First Prospective Study of the Recognition Process of Melanoma in Dermatological Practice », *Archives of Dermatology*, vol. 141, n° 4, p. 434-438, avr. 2005,
- [191]B. Lindelöf et M. A. Hedblad, « Accuracy in the clinical diagnosis and pattern of malignant melanoma at a dermatological clinic », *J Dermatol*, vol. 21, n° 7, p. 461-464, juill. 1994,
- [192]C. A. Morton et R. M. Mackie, « Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma », *British Journal of Dermatology*, vol. 138, n° 2, p. 283-287, févr. 1998.
- [193]J. J. Grob et J. J. Bonerandi, « The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening », *Arch Dermatol*, vol. 134, n° 1, p. 103-104, janv. 1998,
- [194]« Item 299 – UE 9 Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 145, p. S165-S185, mars 2018,
- [195]R. Hamidi, D. Peng, et M. Cockburn, « Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma », *Int J Dermatol*, vol. 49, n° 2, p. 126-134, févr. 2010.

- [196] D. L. Shriner, R. F. Wagner, et J. R. Glowczwski, « Photography for the early diagnosis of malignant melanoma in patients with atypical moles », *Cutis*, vol. 50, n° 5, p. 358-362, nov. 1992.
- [197] G. Campos-do-Carmo et M. Ramos-e-Silva, « Dermoscopy: basic concepts », *International Journal of Dermatology*, vol. 47, n° 7, p. 712-719, 2008.
- [198] C. Rosendahl, A. Cameron, I. McColl, et D. Wilkinson, « Dermoscopy in routine practice – “chaos and clues” », *Aust Fam Physician*, vol. 41, n° 7, p. 482-487, juill. 2012.
- [199] G. Argenziano et H. P. Soyer, « Dermoscopy of pigmented skin lesions – a valuable tool for early », *The Lancet Oncology*, vol. 2, n° 7, p. 443-449, juill. 2001.
- [200] « (PDF) Dermoscopy: Physics and principles », ResearchGate, oct. 2024.
- [201] Z. J. Wolner, O. Yélamos, K. Liopyris, T. Rogers, M. A. Marchetti, et A. A. Marghoob, « Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy », *Dermatologic Clinics*, vol. 35, n° 4, p. 417-437, oct. 2017,
- [202] H. Pehamberger, A. Steiner, et K. Wolff, « In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 17, n° 4, p. 571-583, oct. 1987,.
- [203] « Principles of dermoscopy (full text) – dermoscopedia », [Dermoscopedia.org](http://Dermoscopedia.org).

- [204]K. J. Lee, N. Di Meo, O. Yélamos, J. Malvey, I. Zalaudek, et H. P. Soyer, « Dermoscopy/Confocal Microscopy for Melanoma Diagnosis », in Cutaneous Melanoma, C. M. Balch, M. B. Atkins, C. Garbe, J. E. Gershenwald, A. C. Halpern, J. M. Kirkwood, G. A. McArthur, J. F. Thompson, et A. J. Sober, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2020, p. 145-194.
- [205]« Dermoscopy. Pattern analysis », DermNet®.
- [206]C. Longvert et P. Saiag, « Actualités dans le mélanome cutané », La Revue de Médecine Interne, vol. 40, n° 3, p. 178-183, mars 2019,
- [207]I. Zalaudek et al., « Dermoscopy in General Dermatology », Dermatology, vol. 212, n° 1, p. 7-18, janv. 2006.
- [208]I. Zalaudek et al., « Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study », British Journal of Dermatology, vol. 154, n° 3, p. 431-437, mars 2006.
- [209]S. W. Menzies, C. Ingvar, et W. H. McCarthy, « A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma », Melanoma Research, vol. 6, n° 1, p. 55, févr. 1996.
- [210]G. Argenziano et al., « Seven-point checklist of dermoscopy revisited », British Journal of Dermatology, vol. 164, n° 4, p. 785-790, avr. 2011,
- [211]« The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy – ScienceDirect ».
- [212]C. Rosendahl, A. Cameron, I. McColl, et D. Wilkinson, « Dermatoscopy in routine practice: “Chaos and clues” », Australian Family Physician, vol. 41, n° 7, p. 482-487, août 2020,.

- [213]K. J. Lee, N. Di Meo, O. Yélamos, J. Malvey, I. Zalaudek, et H. P. Soyer, « Dermoscopy/Confocal Microscopy for Melanoma Diagnosis », in Cutaneous Melanoma, C. M. Balch, M. B. Atkins, C. Garbe, J. E. Gershenwald, A. C. Halpern, J. M. Kirkwood, G. A. McArthur, J. F. Thompson, et A. J. Sober, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2020, p. 145-194.
- [214]U. F. O. Themes, « Melanoma », Plastic Surgery Key.
- [215]J.-L. Lévy, S. Norrenberg, et P. Bahadoran, « Microscopie confocale in vivo : quel avenir en dermatologie ? », Rev Med Suisse, vol. 534, p. 1724-1728, oct. 2016.
- [216]U. F. O. Themes, « Role of Reflectance Confocal Microscopy in Cryosurgery », Plastic Surgery Key.
- [217]M. I. A. Media, « Melanoma Diagnosis », Melanoma Institute Australia.
- [218]C. M. Balch et al., Éd., Cutaneous Melanoma. Cham: Springer International Publishing, 2020..
- [219]T. W. Cheng, E. Hartsough, et A. Giubellino, « Sentinel lymph node assessment in melanoma: current state and future directions », Histopathology, vol. 83, n° 5, p. 669-684, 2023.
- [220]J. E. Gershenwald et M. I. Ross, « Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma », N Engl J Med, vol. 364, n° 18, p. 1738-1745, mai 2011,
- [221]N. Kibbi, H. Kluger, et J. N. Choi, « Melanoma: Clinical Presentations », in Melanoma, H. L. Kaufman et J. M. Mehnert, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2016, p. 107-129.

- [222] « 15- Skin Diseases-5-Epidermal neoplasms-2-Melanocytic and dermal.pdf »,
- [223] V. W. Rebecca, V. K. Sondak, et K. S. M. Smalley, « A brief history of melanoma: from mummies to mutations », *Melanoma Res*, vol. 22, n° 2, p. 114-122, avr. 2012,.
- [224] R. A. Scolyer, G. V. Long, et J. F. Thompson, « Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care », *Mol Oncol*, vol. 5, n° 2, p. 124-136, avr. 2011,.
- [225] « Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual – Gershenwald – 2017 – CA: A Cancer Journal for Clinicians – Wiley Online Library ». Consulté le: 11 janvier 2025.
- [226] C. Garbe et al., « European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022 », *European Journal of Cancer*, vol. 170, p. 236-255, juill. 2022,.
- [227] B. R. Smoller, « Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma », *Modern Pathology*, vol. 19, p. S34-S40, janv. 2006,.
- [228] C. R. Scoggins et al., « Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients », *Ann Surg*, vol. 243, n° 5, p. 693-700, mai 2006,.
- [229] S. M. Swetter, J. C. Boldrick, S. Y. Jung, B. M. Egbert, et J. D. Harvell, « Increasing Incidence of Lentigo Maligna Melanoma Subtypes: Northern California and National Trends 1990-2000 », *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 125, n° 4, p. 685-691, oct. 2005,.

- [230] S. Rosso, F. Sera, N. Segnan, et R. Zanetti, « Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of Italian patients », *Eur J Cancer*, vol. 44, n° 9, p. 1275-1281, juin 2008,
- [231] « Kobangué: Aspects épidémio-cliniques et anatomopatholo... - Google Scholar ».
- [232] M. I. Diomande et al., « [Malignant melanoma in the Ivory Coast. Epidemiologic and histo-prognostic aspects. Report of 195 cases] », *Clin Exp Pathol*, vol. 47, n° 2, p. 92-95, 1999.
- [233] D. Seleye-Fubara et E. N. Etebu, « Histological review of melanocarcinoma in Port Harcourt », *Nigerian Journal of Clinical Practice*, vol. 8, n° 2, Art. n° 2, 2005.
- [234] « Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients - Garbe - 1995 - Cancer - Wiley Online Library ».
- [235] R. Dummer, M. Hess Schmid, G. Burg, et J. Hafner, « Naevi mélanocytaires et mélanome cutané », *Forum Med Suisse*, mars 2002,
- [236] R. A. Scolyer, G. V. Long, et J. F. Thompson, « Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care », *Molecular Oncology*, vol. 5, n° 2, p. 124-136, avr. 2011,
- [237] L. M. Duncan, « The Classification of Cutaneous Melanoma », *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 23, n° 3, p. 501-513, juin 2009,

- [238]S. Kalkhoran et al., « Historical, Clinical, and Dermoscopic Characteristics of Thin Nodular Melanoma », Archives of Dermatology, vol. 146, n° 3, p. 311-318, mars 2010,.
- [239]K. Lasithiotakis, S. Krüger-Krasagakis, A. Manousaki, D. Ioannidou, I. Panagiotides, et A. Tosca, « The incidence of cutaneous melanoma on Crete, Greece », Int J Dermatol, vol. 45, n° 4, p. 397-401, avr. 2006,
- [240]E. Nagore, V. Oliver, R. Botella-Estrada, S. Moreno-Picot, C. Guillén, et J. M. Fortea, « Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness », Acta Derm Venereol, vol. 86, n° 1, p. 50-56, 2006,
- [241]M. Tarwate et al., « Mélanome cutané épais: facteurs de mortalité et de survenue de métastases », The Pan African Medical Journal, vol. 18, n° 44, Art. n° 44, mai 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.18.44.2812.
- [242]McKee's Pathology of the Skin. 2019.
- [243]N. Sina, Z. Saeed-Kamil, et D. Ghazarian, « Pitfalls in the diagnosis of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma, facts and an opinion », J Clin Pathol, vol. 74, n° 1, p. 7-9, janv. 2021.
- [244]M. Boniol, B. K. Armstrong, et J.-F. Doré, « Variation in incidence and fatality of melanoma by season of diagnosis in new South Wales, Australia », Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, vol. 15, n° 3, p. 524-526, mars 2006,
- [245]M. Murph, Melanoma: Current Clinical Management and Future Therapeutics. BoD - Books on Demand, 2015.

- [246]G. Argenziano, A. Lallas, C. Longo, E. Moscarella, A. Kyrgidis, et G. Ferrara, Éd., « Chapter 3 - Diagnosis of Primary Melanoma », in Cutaneous Melanoma, Academic Press, 2017, p. 27-79.
- [247]K. W. Nam, Y. C. Bae, S. H. Bae, K. H. Song, H. S. Kim, et Y. J. Choi, « Analysis of the Clinical and Histopathological Patterns of 100 Consecutive Cases of Primary Cutaneous Melanoma and Correlation with Staging », Archives of Plastic Surgery, vol. 42, p. 746-752, mai 2022,
- [248]N. Korsaga-Somé et al., « Aspects épidémiologique, clinique et anatomopathologique du mélanome CHU Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso) », Pan Afr Med J, vol. 20, p. 220, mars 2015, .
- [249]C. Garbe et al., « European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022 », European Journal of Cancer, vol. 170, p. 236-255, juill. 2022,
- [250]C. P. Gosselink, J. L. Sindone, B. J. Meadows, A. Mohammadi, et M. Rosa, « Amelanotic subungual melanoma: a case report », J Foot Ankle Surg, vol. 48, n° 2, p. 220-224, 2009,
- [251]S. Lorcy, M.-C. Koepfel, M.-A. Richard, J.-J. Grob, P. Berbis, et J.-J. Morand, « Mélanome desmoplastique : une série de 23 cas dans trois centres des Bouches-du-Rhône », Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol. 141, n° 11, p. 656-662, nov. 2014,.
- [252]« Kurt's Notes - By Dr. Kurt Schaberg ».

- [253]J. Lv, B. Dai, Y. Kong, X. Shen, et J. Kong, « Acral Melanoma in Chinese: A Clinicopathological and Prognostic Study of 142 cases », *Sci Rep*, vol. 6, p. 31432, août 2016,.
- [254]C. M. Balch et al., Éd., *Cutaneous Melanoma*. Cham: Springer International Publishing, 2020.
- [255]J. E. Gershenwald et al., « Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 67, n° 6, p. 472-492, 2017,
- [256]E. Masson, « Mélanome », *EM-Consulte*.
- [257]C. Garbe et al., « European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022 », *European Journal of Cancer*, vol. 170, p. 236-255, juill. 2022,
- [258]R. L. Barnhill et C. Lugassy, « Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis: description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread », *Pathology*, vol. 36, n° 5, p. 485-490, oct. 2004,
- [259]S. S. Dadras et al., « Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes », *Mod Pathol*, vol. 18, n° 9, p. 1232-1242, sept. 2005,
- [260]Y. Puckett, A. M. Wilson, F. Farci, et C. Thevenin, « Melanoma Pathology », in *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, 2024.

[261]J. E. Gershenwald et R. A. Scolyer, « Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond », Ann Surg Oncol, vol. 25, n° 8, p. 2105-2110, août 2018,

[262]« Référence Mélanome cutané ».

[263]J. Pitcovski, E. Shahar, E. Aizenshtein, et R. Gorodetsky, « Melanoma antigens and related immunological markers », Critical Reviews in Oncology/Hematology, vol. 115, p. 36-49, juill. 2017,

[264]J. B. Brennick et S. Yan, « False-positive cells in sentinel lymph nodes », Semin Diagn Pathol, vol. 25, n° 2, p. 116-119, mai 2008, .

[265]A. Saleem, S. Narala, et S. S. Raghavan, « Immunohistochemistry in melanocytic lesions: Updates with a practical review for pathologists », Semin Diagn Pathol, vol. 39, n° 4, p. 239-247, juill. 2022,

[266]« Pathology Outlines – MelanA / MART1 ».

[267]M. Miettinen et al., « Sox10—a marker for not only schwannian and melanocytic neoplasms but also myoepithelial cell tumors of soft tissue: a systematic analysis of 5134 tumors », Am J Surg Pathol, vol. 39, n° 6, p. 826-835, juin 2015,

[268]« Aperçu de la pathologie – SOX10 ».

[269]« Pathology Outlines – S100 ».

[270]« Pathology Outlines – Microphthalmia associated transcription factor (MITF) ».

[271]« Pathology Outlines – Tyrosinase ».

[272]« Pathology Outlines – Ki67 ».

[273] « Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists | SpringerLink ».

[274] M. Krauthammer et al., « Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas », Nat Genet, vol. 47, n° 9, p. 996-1002, sept. 2015,

[275] R. Akbani et al., « Genomic Classification of Cutaneous Melanoma », Cell, vol. 161, n° 7, p. 1681-1696, juin 2015,

[276] S. M. C. Broekaert et al., « Genetic and morphologic features for melanoma classification », Pigment Cell Melanoma Res, vol. 23, n° 6, p. 763-770, déc. 2010,

[277] G. Ponti et al., « BRAF, NRAS and C-KIT Advanced Melanoma: Clinicopathological Features, Targeted-Therapy Strategies and Survival », Anticancer Res, vol. 37, n° 12, p. 7043-7048, déc. 2017,

[278] « ALD n° 30 – Mélanome cutané », Haute Autorité de Santé.

[279] C. M. Balch et al., Éd., Cutaneous Melanoma. Cham: Springer International Publishing, 2020.

[280] M. Matter et al., « Revue du traitement chirurgical du mélanome malin », Med Hyg, vol. 2438, p. 1088-1097, mai 2003.

[281] A. Lavie et al., « Mise au point sur la prise en charge chirurgicale du mélanome malin cutané. Revue de la littérature », Annales de Chirurgie Plastique Esthétique, vol. 52, n° 1, p. 1-13, févr. 2007,

[282] S. S. Agarwala, « Current systemic therapy for metastatic melanoma », Expert Rev Anticancer Ther, vol. 9, n° 5, p. 587-595, mai 2009,

- [283] H. J. Gogas, J. M. Kirkwood, et V. K. Sondak, « Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? », *Cancer*, vol. 109, n° 3, p. 455-464, févr. 2007,
- [284] M. F. Stevens et al., « Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine », *Cancer Res*, vol. 47, n° 22, p. 5846-5852, nov. 1987.
- [285] D. R. Leach, M. F. Krummel, et J. P. Allison, « Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade », *Science*, vol. 271, n° 5256, p. 1734-1736, mars 1996,
- [286] A. Weppler, P. Lau, et G. McArthur, « Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma », in *Cutaneous Melanoma*, C. Balch, J. Gershenwald, J. Thompson, M. Atkins, J. Kirkwood, R. Kefford, A. Sober, A. Halpern, C. Garbe, et R. Scolyer, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 1-24
- [287] É. Routier, C. Robert, et C. Mateus, « L'immunothérapie dans le mélanome », *Bulletin du Cancer*, vol. 101, n° 2, p. S13-S24, déc. 2014,
- [288] A. C. Gamboa, M. Lowe, M. L. Yushak, et K. A. Delman, « Surgical Considerations and Systemic Therapy of Melanoma », *Surg Clin North Am*, vol. 100, n° 1, p. 141-159, févr. 2020.
- [289] « Targeting Metastatic Melanoma | Annual Reviews ».

- [290] M. Batus, S. Waheed, C. Ruby, L. Petersen, S. D. Bines, et H. L. Kaufman, « Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions », *Am J Clin Dermatol*, vol. 14, n° 3, p. 179-194, juin 2013,
- [291] P. B. Chapman et al., « Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation », *N Engl J Med*, vol. 364, n° 26, p. 2507-2516, juin 2011,
- [292] C. J. M. Wright et P. L. McCormack, « Trametinib: first global approval », *Drugs*, vol. 73, n° 11, p. 1245-1254, juill. 2013,
- [293] A. Niezgoda, P. Niezgoda, et R. Czajkowski, « Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy », *Biomed Res Int*, vol. 2015, p. 851387, 2015,
- [294] C. Willmore-Payne, J. A. Holden, S. Tripp, et L. J. Layfield, « Human malignant melanoma: detection of BRAF- and c-kit-activating mutations by high-resolution amplicon melting analysis », *Hum Pathol*, vol. 36, n° 5, p. 486-493, mai 2005,
- [295] F. S. Hodi et al., « Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin », *J Clin Oncol*, vol. 31, n° 26, p. 3182-3190, sept. 2013,
- [296] J. Pol, G. Kroemer, et L. Galluzzi, « First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy », *Oncoimmunology*, vol. 5, n° 1, p. e1115641, 2016,
- [297] « Mélanome-cutané-Extrait-vidal-2021. », nov 2021.



أطروحة رقم 25/058

سنة 2025

**الملف المورفولوجي، المناعي الكيميائي و الجزيئي للأورام  
الخبیثة ذات التمايز الميلانيني في الجلد:  
تجربة مصلحة التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس  
(بصدد 09 حالات)**

**الأطروحة**

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/13

**من طرف**

السيدة فيلاح هاجر

المزداة في 17 فبراير 1999 بفاس

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات المفتاحية**

ورم خبيث مع تمايز الخلايا الصغية – الورم الميلانيني الجلدي المناعة النسيجية  
العوامل النسيجية التنبؤية – علم الأحياء الجزيئي

**اللجنة**

السيد الفتوح محمد..... الرئيس

أستاذ في الأنكلوجيا الطبية

السيد سيناء محمد..... المشرف

أستاذ في علم التشريح المرضي

السيد بازين عزيز.....

أستاذ في الأنكلوجيا الطبية

السيد شراد توفيق..... أعضاء

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد أطرايبي أكرم.....

أستاذ في جراحة الصدر