

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude épidémiologique, descriptive et immunohistochimique du
mélanome cutané**

Présenté par : SAIDI salim saidi
EL WERIE mohamed lemine isselmou

Le 27/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-Encadreur: SAOUD Maroua (Assistante- Centre Hospitalo-Universitaire, Constantine 1).

Examineur 1 : TEBBANI Fethi (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : ARIBI Boutheina (MCB-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire

2021 - 2022

REMERCIEMENTS

*On tient tout d'abord à remercier le docteur **Saoud Maroua**, qui a accepté de diriger ce travail.*

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté pour notre travail.

Trouvez ici, le témoignage de notre profonde et sincère gratitude.

*On exprime toute notre reconnaissance à Madame **Mechati Chahinez**, notre directrice de travail, qui en plus d'un encadrement sans faille depuis le début de notre travail, elle a été une source de conseils avec beaucoup de patience, de bienveillance et de rigueur.*

*Nos vifs remerciements allent aux membres du jury, **Mr TEBBANI Fehthi et Mme ARIBI Boutheina**, d'avoir accepté d'évaluer notre modeste travail.*

Pour tous les enseignants veuillez recevoir, l'expression de notre profonde considération.

*On tient également à exprimer nos plus sincères remerciements à **Dr BIDAR**, ainsi que les équipes médicales, tous les membres du service d'anatomo-pathologique et le service de dermatologie du CHUC*

DÉDICACES

A nos chers parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que nous avons toujours eu pour nos parents.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour notre éducation et notre bien être.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour notre éducation et notre formation.

Que dieu vous garde parmi nous aussi longtemps que possible.

A nos amis pour leur encouragement, leur soutien et leur fidélité. A tous ceux qui comptent pour nous.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. la peau.....	2
1. Organisation de la peau	2
2. Histologie de la peau.....	2
3. L'épiderme.....	3
4. Le derme.....	3
5. L'hypoderme.....	4
6. L'Innervation de la peau.....	4
7. Les glandes cutanées.....	4
8. La vascularisation de la peau.....	5
II.Epidémiologie.....	5
III. Facteurs de risques	6
1. Facteurs génétiques.....	6
2. Facteurs environnements.....	7
3. Phototype.....	8
4. Lésions précancéreuses.....	8
5. Antécédents personnels.....	9
6. Antécédents familiaux.....	9
7. Etat immunitaire et infections.....	9
IV. Physiopathologie du mélanome	9
1. Développement normal des mélanocytes.....	9
2. Mélanogenèse	10
3. Carcinogenèse.....	12
4. Les cellules souches cancéreuses.....	14
V. Types cliniques du mélanome.....	14
1. Mélanome à extension superficielle	14
2. Mélanome sur mélanose de Dubreuilh	15
3. Mélanome lentigineux des extrémités	16

4. Mélanome nodulaire.....	16
VI. Classifications TNM.....	17
VII. Bilan d'extension.....	19
1. Clinique.....	19
2. Bilan paraclinique.....	19
2.1. Radiographie pulmonaire.....	20
2.2. Échographie abdominale.....	20
2.3. TDM thoraco-abdomino-pelvienn.....	20
2.4. TDM cérébrale.....	20
VIII. Traitement	21
1. Chirurgie.....	21
2. Radiothérapie.....	22
3. Traitement pharmacologique du mélanome métastatique.....	22
3.1. La chimiothérapie.....	22
3.2. Immunothérapie.....	23
4. Hormonothérapie.....	23
IX. Pronostic.....	27
1. Facteurs cliniques.....	27
2. Facteurs histologiques.....	28
2.1. Indice de Breslow.....	28
2.2. Niveau de Clark.....	29
2.3. Ulcération.....	30
2.4. Statut ganglionnaire.....	30
3. Facteurs biologiques.....	31
3.1. Métabolites et précurseurs de la mélanogénese.....	31
3.2. Antigènes associés au mélanome.....	31
X. Prévention.....	32
1. Prévention primaire.....	32
2. Prévention secondaire.....	33
3. Chimiothérapie.....	33
Partie pratique	
I. PATIENTS.....	34
II. METHODES.....	34
III. Criteres d'inclusion.....	34

IV. Criteres d'exclusion.....	34
V. L'analyse anatomo-pathologique d'un prélèvement cutanée.....	34
RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	48
CONCLUSION.....	61
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	62
RÉSUMÉ.....	67

Liste des abréviations

5-S-CD	Le 5-S-cystéinyldopa
ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
AJCC	American Joint Comittee on Cancer
AMS	Atypical Mole Syndrome
AOC	l'albinisme oculocutané
BCG	Bacille Calmette-Guerin
CDK4	Cyclin-Dependent Kinase 4
CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CSC	cellules souches cancéreuses
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DHI	5,6-dihydroxyindole
DTIC	Diméthyl-triazéno-imidazole-carboxamide
FDA	Food and Drug Administration
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HE	Hématéine-Eosine
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN-α	Interféron alpha
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IL	Interleukine
IL-2	Interleukine 2
L-dopa	La 3,4-dihydroxyphénylalanine
LM	Le lentigo maligna
LMM	Mélanome sur mélanose de Dubreuilh
MD	Mélanome de Dubreuilh
MIA	Le melanoma inhibiting activity
MN	Mélanome nodulaire
MTIC	(5-[3-méthyltriazén-1-yl] imidazole-4-carboxamide)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD-1	Programmed cell death 1
PDL-1	Programmed cell death-ligand 1
PPE	Photoprotecteurs externes
PS100	Protéine Spécifique 100
pTis	pathologie Tumeur in situ
RGP	radial growth phase
RQ	Remarque
SOR	Standards, Options, et Recommandations
SSM	Mélanome à extension superficielle
TDM	Tomodensitométrie
TGF-β1	Transforming Growth Factor bêta 1
TNM	Tumor Node Metastasis
TRP1	Tyrosinase-related protein 1
TRP2	Tyrosinase-related protein 2
UICC	Union for International Cancer Control
UV	Ultraviolet
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGP	vertical growth phase

Liste des Figures

	Titre	Page
Figure :1	Structure de la peau avec les différentes couches et un agrandissant sur le derme et l'épiderme où sont localisés les mélanocytes	2
Figure :2	Représentation schématique de la peau humaine et de ses principaux composants	3
Figure :3	Les mélanocytes de la peau	10
Figure :4	Modèle de développement linéaire du mélanome	12
Figure :5	Les différents modèles de progression du mélanome	13
Figure :6	Sélection clonale et théorie des cellules souches cancéreuses	14
Figure :7	Mélanome superficiel avec nodule inférieur	15
Figure :8	Mélanome de Dubreuilh.	15
Figure :9	Mélanome acro-lentigineux.	16
Figure :10	Mélanome nodulaire pigmenté	17
Figure :11	Mélanome et immunothérapie.	24
Figure :12	Indice de Breslow.	29
Figure:13	Niveaux d'invasion de Clark.	30
Figure:14	Biopsies au punch.	35
Figure:15	Biopsies shave.	35
Figure:16	Prise en charge macroscopique d'une exerce cutanee	36
Figure:17	Mélanome acro-lentigineux au niveau du plante du pied d'une patient (photo 1).	36
Figure:18	Mélanome acro-lentigineux au niveau du plante du pied d'une patient(photo 2).	37
Figure:19	Mélanome acro-lentigineux au niveau du plante du pied d'une patient(photo 3).	37
Figure :20	Bocal de fixation.	38
Figure :21	Appareil à circulation.	38
Figure :22	Module d'enrobage complet.	39
Figure :23	Blocs de paraffine.	39
Figure :24	Microtome.	40
Figure :25	Confection des coupes.	40
Figure :26	Étalement sur lame.	40
Figure :27	Coloration automatique.	41
Figure :28	Coloration manuelle.	41
Figure :29	Montage des lames.	41
Figure :30	Analyse des lames au microscope optique.	42
Figure :31	Adhérence des coupes.	43
Figure :32	Déparaffinage et réhydratation.	44
Figure :33	Démasquage antigénique.	44
Figure :34	Blocage des peroxydases endogènes.	45
Figure :35	Application d'anticorps primaire.	45
Figure :36	Application d'anticorps secondaire.	46
Figure :37	Solution de substrat chromogène DAB.	47
Figure :38	Automate Ventana Benchmark®.	47
Figure:39	L'année	48
Figure :40	L'origine géographique.	48

Figure:41	Repartition des maladies selon l'âge.	50
Figure :42	Répartition des malades selon le sexe.	50
Figure :43	Répartition des malades selon le profession.	52
Figure :44	Différentes localisations des lésions.	53
Figure :45	Répartition des patients selon nombre de lésion.	54
Figure :46	Les différentes morphologies des lésions cancéreuses.	54
Figure :47	Répartition des cas selon type histologique.	55
Figure :48	Répartition des cas de mélanome selon l'indice de Breslow.	56
Figure :49	Répartition des patients selon niveau de clark.	57
Figure:50	Classification TNM.	58
Figure :51	Images microscopiques d'un melanoma acro-lontigeux chez un homme de 35ans.	59

Liste des Tableaux

	Titre	Page
Tableaux:1	Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané et de l'état cutané.	8
Tableaux :2	OMS Classification TNM DU Tumeurs malignes du mélanome cutanée(1)	18
Tableaux: 3	OMS Classification TNM DU Tumeurs malignes du mélanome cutanée(2)	19
Tableaux :4	Bilan initial.	20
Tableaux: 5	Marges d'exérèse recommandées pour les mélanomes (standards, options, et recommandations ('SOR')).	21
Tableaux: 6	Le taux de survie à 5 ans selon le stade de la tumeur.	28
Tableaux: 7	Taux de survie à 5ans en fonction de l'indice de Breslow.	29
Tableaux :8	Le taux de survie à 5 ans selon le niveau de Clark.	30

INTRODUCTION

Le mélanome cutané a pour origine la transformation tumorale des mélanocytes, des cellules pigmentées qui produisent la mélanine et la transmettent aux kératinocytes environnants de la peau, des poils et des cheveux. La fonction principale de la mélanine est de protéger les cellules et leur ADN des dommages causés par les ultraviolets. Son incidence n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies (**Aadjou, 2014**).

C'est le type le plus redoutable de cancer de la peau, en étant responsable de 80% des décès par cancer cutané. 90% de ces tumeurs sont des mélanomes cutanés qui naissent des cellules mélanocytaires de la peau. Les 10% restants concernent les atteintes muqueuses, neuro-méningées ou de primitif inconnu. Il affecte aussi bien les jeunes adultes que les sujets âgés. Son incidence est en rapide augmentation depuis 30 ans (**Topalian et al., 2014**).

Son incidence est en augmentation dans les pays où les habitants possèdent une peau claire (3 à 7% chez les caucasiens) avec une augmentation simultanée de la mortalité, étant responsables de 80% de la mortalité associée à ce type de cancer en 2011 en France. Dans les populations hispaniques et afro-américaines, l'incidence est plus faible mais ces groupes ethniques ont plus de risque de développer des mélanomes à potentiel métastatique plus élevé avec un plus mauvais pronostic (**Bachati, 2015**).

Jusqu'à maintenant, peu de solutions existaient dans la prise en charge du mélanome métastatique, reposant essentiellement sur une chimiothérapie dite « palliative » c'est-à-dire prodiguée dans le but de soulager les symptômes sans visée curative. Aussi, la thérapie ciblée apporte une nouvelle voie thérapeutique pour les mélanomes au stade métastatique (**Bachati, 2015**).

Le mélanome est une tumeur visible facile à prévenir. Sa prévention peut se faire en tentant d'agir sur les comportements à risque modifiables «les expositions solaires », et sur le dépistage précoce et l'exérèse des lésions suspectes

L'objectif du présent travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques des mélanomes cutanés malins dans notre population, d'étudier ses aspects cliniques et histologiques et de faire le point sur la prise en charge thérapeutique dans ses différents stades.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

I. La peau

1. Organisation de la peau

La peau est composée de trois couches tissulaires d'origine embryonnaires différentes (Figure1). C'est l'organe le plus lourd (3 à 4 Kg) et le plus étendu du corps humain (1,5 à 2m²). Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions:

- Fonction de protection contre les différents types d'agression de notre environnement
- Fonction de barrière et d'échanges entre le milieu extérieur et intérieur;
- Fonction de thermorégulation;
- Fonction sensorielle (organe du toucher);
- Fonction métabolique (synthèse de la vitamine D, métabolisme lipidique) (Aadjou, 2014).

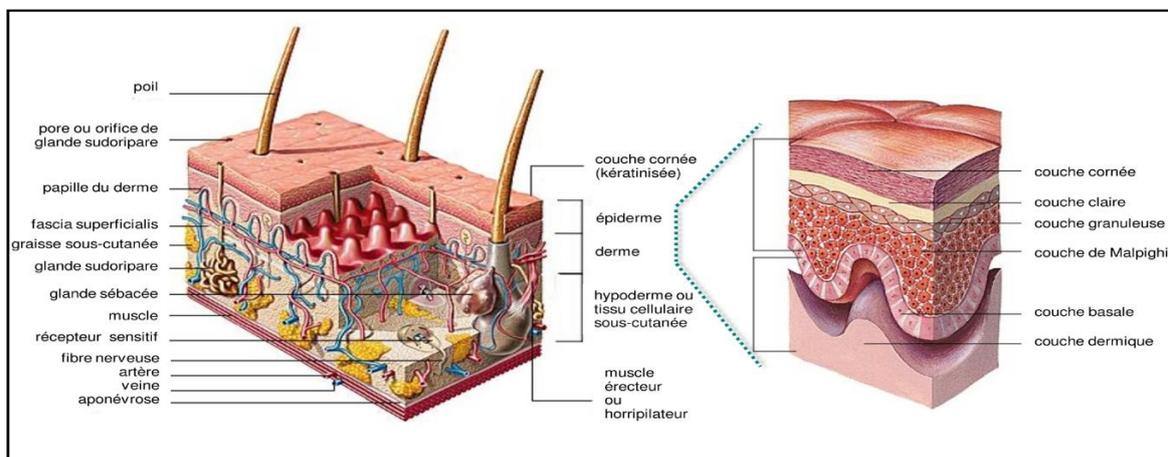


Figure 1 : Structure de la peau avec les différentes couches et un agrandissement sur le derme et l'épiderme où sont localisés les mélanocytes (Aadjou, 2014).

2. Histologie de la peau

Sur le plan anatomique, la peau est constituée de 2 parties principales (Figure 2) :

- La partie superficielle externe qui constitue l'épiderme.
- La partie interne, plus épaisse, constituée de derme et de l'hypoderme (Michel, 2019)

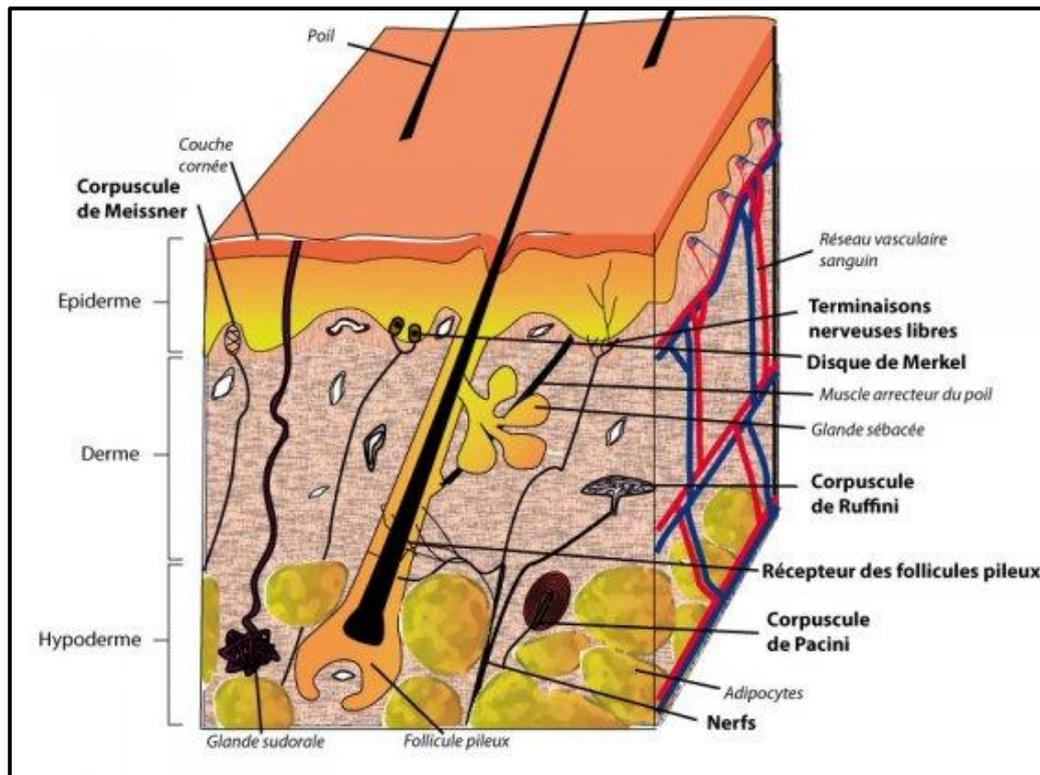


Figure 2 : Représentation schématique de la peau humaine et de ses principaux composants (Michel, 2019).

3. L'épiderme

L'épiderme mesure, suivant les zones de l'organisme, de 1 à 4 mm. Il est plus fin au niveau des paupières, où il mesure environ 0,1mm, et il est plus épais au niveau des paumes et des plantes de pieds où il peut atteindre 1 mm. Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée.

Son rôle protecteur assuré par la couche cornée, est la résultante de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocyte tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale (Dainichi et al., 2008).

4. Le derme

C'est un tissu conjonctivo-élastique constitué majoritairement de fibroblastes. C'est la couche la plus épaisse de la peau. Le derme contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles.

C'est aussi au niveau du derme que se trouvent les glandes sébacées. Le derme assure à la fois la résistance et l'élasticité de la peau (Christine, 2012).

5. L'hypoderme

Il s'agit de tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous jacents. Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux (pannicule adipeux), des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène parallèles à la surface (**Brahim, 2015**).

6. L'innervation de la peau

L'innervation de la peau se fait selon deux modalités, sensitive et végétative.

6.1. L'innervation sensitive

Elle est formée d'un réseau dermique composé de fibres nerveuses et de récepteurs sensibles aux stimulations mécaniques, thermiques ou douloureuses, et qui sont traduites en signal nerveux informatif.

Les fibres nerveuses transmettent cette information au centre nerveux situé dans l'aire sensitive du cortex cérébral qui la transforme en perception. Ces fibres forment deux plexus ; le plexus dermique profond à la jonction dermohypodermique et le plexus superficiel à la jonction du derme papillaire et réticulaire (**Mélessopoulos et al., 1998**).

Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels ; libres en majorité, ou encapsulés (corpuscules spécialisés, mécano- ou thermorécepteurs). Les corpuscules les plus connus sont les corpuscules de Meissner, situés dans les papilles dermiques des zones sensibles à la friction (plantes, paumes, peau glabre, lèvres et organes génitaux), et les corpuscules de Pacini, stimulés par de fortes pressions, situés dans le derme profond, particulièrement au niveau des doigts, du pénis et du clitoris (**Mélessopoulos et al., 1998**).

6.2. L'innervation végétative

Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensibles. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins (**Mélessopoulos et al., 1998**).

7. Les glandes cutanées

7.1. Les glandes sudoripares

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur, leur portion sécrétrice est entourée de cellules myoépithéliales, siège dans le derme profond.

Leur canal excréteur gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal appelé trajet ou canal sudorifère.

Ces glandes sont de deux types ; Eccrines, réparties sur tout le tégument et apocrines localisées au niveau des régions axillaires et pubiennes et s'abouchant aux canaux pilaires (**Brahim, 2015**).

7.2. Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé comprend la tige pileuse, les enveloppes épithéliales qui lui donnent naissance et la glande sébacée annexée au poil. Ces glandes, sont exocrines, alvéolaires simples, sécrétant le sébum. Leur portion sécrétrice est formée d'une ou de plusieurs alvéoles dilatées en sacs. Leur canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil (**Brahim, 2015**).

7.3. Les ongles

Faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation (**Brahim, 2015**).

8. La vascularisation de la peau

La vascularisation cutanée est très abondante et liée aux nombreuses fonctions de la peau. Elle assure non seulement l'oxygénation et la nutrition des différentes structures cutanées, mais aussi le maintien de la thermorégulation, de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique de l'organisme (**Mélassopoulos et al., 1998**).

Composée de 3 réseaux anastomotiques parallèles à la surface cutanée. Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques suivent le trajet du réseau veineux (**Brahim, 2015**).

II. Epidémiologie

Le mélanome représente moins de 2% des cas des cancers de la peau. C'est le cancer le plus fréquent en Europe, avec plus de 100 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. Son incidence est très élevée en Suisse et au Danemark, alors que les taux les plus bas sont rencontrés en Albanie.

Au Royaume-Uni, le mélanome malin est le 5ème cancer le plus fréquent selon les études menées en 2011.

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, les taux d'incidence est faibles, ceci est probablement dû au phototype foncé de leurs populations (**Dummer et al., 2002**).

Le risque de la survenue du mélanome augmente avec l'âge, et selon différentes études

l'âge moyen est de 60 ans, mais ça n'empêche de dire que le mélanome n'est pas rare chez les personnes âgées de moins de 30 ans (**Ricardo et al., 2008**)

Les taux d'incidences d'un mélanome sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes dans les groupes d'âge jeunes, surtout ceux situés entre 20-24ans (**Meirion et al., 2006**).

Dans les pays occidentaux, le taux d'incidence de ce type de cancer est de 9,5/100000 habitants/an chez la femme et 7,6/100000 chez l'homme, avec un sex-ratio de 0,8 (**Lichte et al., 2009**).

III. Les facteurs de risques

1. Les facteurs génétiques

Parmi les principales voies oncogéniques incriminées dans le mélanome

- Voie B-raf : 50% des patients mutés dans les mélanomes à extension superficielle (SSM).
- Voie C-kit (CD117) : Récepteur tyrosine-kinase : 2 à 6% de mutation dans le mélanome.
- Voie CDKN2A/p16 and p14/ARF : 35% à 40% des mélanomes familiaux. (**Brahim, 2015**)

***Autres gènes impliqués dans le mélanome**

❖ Le gène NRAS

Il est impliqué dans la voie de signalisation des MAP Kinase. La mutation du gène NRAS est retrouvée dans 56% des naevi congénitaux, 33% des mélanomes cutanés primitifs et 26% des mélanomes métastatiques. Certaines études ont suggéré que la mutation du gène NRAS est corrélée à la survenue de métastases et la progression du mélanome. D'autres études ont démontré le rôle du NRAS dans les mélanomes nodulaires et les mélanomes cutanés avec exposition solaire (**Van Elsas, 1996**).

❖ Le gène L'EGFR

L'EGFR fait également partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase. Il est localisé sur le chromosome 7p12, et code une glycoprotéine transmembranaire. Il est exprimé de façon normale dans certains tissus notamment les cellules épithéliales et glandulaires. En effet, l'EGFR joue un rôle clef dans la stimulation et la prolifération tumorale, l'angiogénèse, l'invasion tumorale, la survenue de métastases et l'inhibition de l'apoptose. L'EGFR est fréquemment hyper-exprimé et son muté ou amplifié dans de nombreuses tumeurs notamment

les cancers mammaires, les cancers gastro-intestinaux, les gliomes, les carcinomes épidermoïdes pulmonaires et les cancers de la vésicule biliaire.

L'expression du gène EGFR est aussi présentée dans différents stades de développement des mélanomes. Ainsi Koprowski et collaborateurs ont été les premiers à rapporter que l'EGFR est hyper-exprimé dans des stades tardifs de mélanomes. Aussi Elder et collaborateurs ont objectivé que son expression est accrue dans les mélanomes primitifs à partir de la phase horizontale jusqu'à la phase verticale de la prolifération tumorale mélanique. D'autres études n'ont pas retrouvé les mêmes résultats. Bien que l'EGFR ait été le premier marqueur de métastase utilisé dans les mélanomes, son rôle reste toujours controversé [(**Kuan and Wikstrand, 2001**), (**Rakosy et al., 2007**)].

2. Les facteurs environnementaux

La survenue de brûlures et l'exposition au soleil fréquente dans l'enfance sont associées avec un risque relatif de mélanome autour de 2 à 4 (**Whiteman et al., 2001**).

L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est évidente puisque l'exposition au soleil est surtout néfaste pour les individus qui ont la peau sensible et/ou présentent un nombre élevé de naevus. Le lien entre le mélanome et les expositions solaires est reconnu depuis longtemps puisque les taux d'incidence du mélanome sont beaucoup plus élevés en Australie qu'en Europe.

Les populations ayant migré vers l'Australie étaient cependant aussi des populations à risque de mélanome. Des études comparant le nombre moyen de naevus chez les australiens et les anglais ont montré que leur nombre moyen était plus élevé en Australie qu'en Angleterre ce qui démontre que les ultraviolets sont aussi importants dans l'expression des naevus (**Bataille et al., 1998**).

L'interaction entre les gènes et l'environnement est complexe et commence certainement très tôt dans l'enfance. Néanmoins la relation entre le soleil et le mélanome est loin d'être élucidée.

Le mélanome, contrairement au carcinome spino cellulaire, est favorisé, d'après les études épidémiologiques, par une exposition solaire intermittente, particulièrement dans l'enfance (**Whiteman et al., 2001**).

Le mélanome est localisé sur les parties du corps exposées de façon intermittente comme le tronc et les membres. Le mélanome se trouve plus souvent sur les extrémités chez les femmes et sur le tronc chez les hommes. Cette différence de répartition topographique du mélanome dans les deux sexes se reflète dans la distribution des naevus ; les femmes ont aussi

tendance développer plus de naevus sur les extrémités alors que les hommes ont plus de naevus sur le tronc.

Cette distribution identique naevus-mélanome soulève des questions sur la physiopathologie de cette tumeur. Ces données suggèrent que la découverte de gènes impliqués dans l'expression des naevus pourrait donner des indices sur la physiopathologie du mélanome et la différence observée entre les hommes et les femmes (**Bulliard, 2000**).

3. Le phototype

Scherer, 2010 a démontré que les groupes à peau foncée ethniques ont un très faible risque pour développer un mélanome (**Scherer and Kumar, 2010**). Toutefois, ces personnes développent un mélanome sur des surfaces acraux moins pigmentées (plante du pied ; lit de l'ongle), la couleur de la peau est modifiée par la génétique et le comportement. MC1R est l'un des principaux gènes contrôlant la pigmentation.

Olsen a montré en 2010 que le risque de mélanome malin est doublé chez les personnes avec un phototype I par rapport aux autres ayant un phototype IV (**Olsen et al., 2010**).

Tableau 1 : Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané et de l'état cutané (**Gandini et al., 2005**).

Catégories	Comparaison	Risque relatif (intervalle de confiance à 95%)	Nombre d'études
Densité des éphélides	-Haute versus basse	2,1 (1,8-2,4)	
Phototype cutané	-I versus IV	2,1 (1,8-2,6)	30
	-II versus IV	1,8 (1,4-2,4)	
	-III versus IV	1,8 (1,2-2,6)	
Couleur des yeux	-Verts versus bruns	1,6 (1,1-2,4)	37
	-Noisette versus bruns	1,5 (1,3-1,8)	
	-Bleu versus bruns	1,5 (1,3-1,7)	
Couleur des cheveux	-Roux versus bruns	3,6 (2,6-5,4)	45
	-Blond versus bruns	2,0 (1,4-2,7)	
	-Châtain versus bruns	1,6 (1,1-2,3)	
Couleur de la peau	-Clair versus foncés	2,1 (1,7-2,5)	30

4. Les lésions précancéreuses

Deux études analytiques ont montré que le risque de mélanome malin est d'environ 4 à 10 fois plus élevé chez les personnes ayant des naevus de forme inhabituelle ou grandes (aspect hétérogène, bords irréguliers) (**Dancey et al., 2008**).

Les patients qui ont de multiples naevi atypique, indépendamment de leur histoire personnelle et/ou familiale de mélanome, ils ont un risque significative accrue pour développer un mélanome par rapport aux patients sans naevus atypique (**Goerres et al., 2001**).

5. Les antécédents personnels

Un patient ayant un antécédent de mélanome à un haut risque de développer des mélanomes primaires supplémentaires, en particulier pour les personnes présentant des facteurs de risque de mélanome, comme le phénotype cutané, les antécédents familiaux, une mutation dans le gène CDKN2A, une exposition au soleil intensive en âge jeune, et nombreux naevicommuns et/ou naevus atypique, environ 5% des patients atteints de mélanome développent plus qu'un seul cancer primaire, tandis que dans le cadre familial l'estimation correspondant est de 30% (**Thompson et al.,2005**).

6. Les antécédents familiaux

Les études de membre de famille du premier degré, chez 23 000 patients atteints de mélanome, ont trouvé un risque cumulatif à vie de mélanome de 2,5% à 3%, ce qui est environ le double du risque de la population générale et lorsque deux ou plusieurs membres de la famille ont été diagnostiqués avec un mélanome avant l'âge de 30 ans, le risque cumulatif à vie pour les membres de la famille a augmenté de 14% (**Brandt et al., 2011**).

7. Etat immunitaire et infections

Les immunosuppresseurs (azathioprine et la cyclosporine) sont classés par le Centre international de Recherche sur le Cancer comme causes de tous les types de cancer de la peau, surtout quand leur utilisation est pour une longue durée (**Dreno, 2002**).

IV. La physiopathologie du mélanome

1. Développement normal des mélanocytes

Les mélanocytes cutanés dérivent de la crête neurale, structure transitoire des embryons de vertébrés, qui apparaît à la jonction entre l'ectoderme et le tube neural. Les cellules de cette crête s'individualisent lors de la fermeture de la gouttière neurale pour ensuite migrer jusqu'à des sites précis où elles achèvent leur différenciation. Ainsi, au cours de l'embryogénèse, les cellules de la crête neurale, sous l'influence de multiples stimuli, sont à l'origine des mélanocytes fonctionnels (**Montaudié et al., 2013**).

Les mélanocytes sont des cellules pigmentées présentant un phénotype morphologique assez caractéristique avec des extensions dendritiques. Elles sont présentes dans la peau et les follicules pileux ainsi que certains organes sensoriels ; tels que la rétine ou l'oreille interne et le système nerveux central (leptoméninges). Dans la peau, ces cellules sont situées dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux.

Elles sont considérées comme des cellules différenciées et spécialisées dans la production de la mélanine, un pigment qui intervient dans la protection contre les rayonnements ultraviolets. La mélanine s'accumule dans des vésicules appelées mélanosomes qui sont transférées aux kératinocytes par les extensions dendritiques (**Gandini et al., 2005**). Les kératinocytes redistribuent ensuite ces vésicules dans les régions exposées au soleil pour protéger l'ADN des cellules de l'épiderme contre la capacité mutagène des rayonnements ultraviolets (**Lin et al., 2007**).

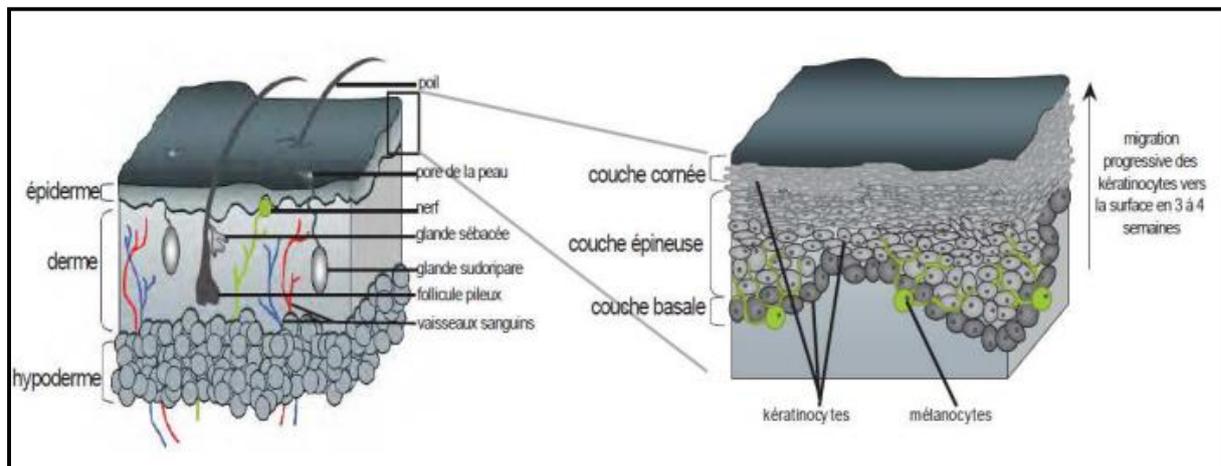


Figure 3 : Les mélanocytes de la peau (Aadjou, 2014).

2. La mélanogénèse

La fonction principale des mélanocytes différenciés est la synthèse des mélanines ou mélanogénèse. Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans des organites spécialisés appelés les mélanosomes. Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la Tyrosinase-related protein 1 (TRP1) et la Tyrosinase-related protein 2 (TRP2). Ces trois enzymes possèdent environ 40 % d'homologie dans leur séquence en acides aminés, en particulier dans des régions importantes pour leur fonction.

La séquence dans les deux sites de liaison du cuivre, les deux régions riches en cystéine, le peptide signal et le domaine transmembranaire sont très conservés. Bien que ces enzymes possèdent des homologies de structure et des caractéristiques communes, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes (**Passeron et al., 2005**).

2.1. Le contrôle enzymatique de la mélanogénèse

2.1.1. Tyrosinase

Elle est codée par le locus albino présent sur le chromosome 7 chez la souris et sur le chromosome 11 chez l'homme. La tyrosinase est initialement synthétisée sous forme d'une protéine de 55 kDa. Elle subit ensuite des modifications post traductionnelles avant d'être délivrée aux mélanosomes sous la forme d'une protéine mature, glycosylée, de 75 kDa. La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogénèse. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4- dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Une activité dihydroxyindole oxydase lui a également été associée. Aussi bien chez la souris que chez l'homme, de nombreuses mutations au locus albino ont été identifiées. Chez l'homme, ces mutations conduisent au phénotype clinique de l'albinisme oculocutané (AOC) de type 1.

L'absence totale ou la diminution de la pigmentation mélanique reflète l'activité résiduelle de la tyrosinase mutée. Il est possible de restaurer le phénotype sauvage chez des souris homozygotes pour la mutation albino par insertion transgénique du gène de la tyrosinase ou dans des mélanocytes en culture homozygotes pour la mutation albino par transfection d'un vecteur portant le gène de la tyrosinase (**Passeron et al., 2005**)

2.1.2. La tyrosinase related protein 1

Codée par le locus brown, la tyrosinase related protein 1 (TRP1) a été cartographiée sur le chromosome 4 chez la souris et sur le chromosome 9 chez l'homme. C'est une protéine glycosylée de 75 kDa dont la fonction principale est d'oxyder l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique. La mutation « brown » résulte de la substitution d'un résidu cystéine par une tyrosine dans le premier domaine riche en cystéine. Cette mutation entraîne une réduction de 40 % de l'activité enzymatique de TRP1 et la formation de mélanines marron plutôt que noires. Chez l'homme, ces mutations sont responsables de l'AOC de type 3.

Il est possible de restaurer le phénotype sauvage de mélanocytes en culture homozygotes pour la mutation brown par introduction rétrovirale de la séquence sauvage de TRP1 (**Passeron et al., 2005**).

2.1.3. La tyrosinase-related protein 2

La tyrosinase-related protein 2 (TRP2) est codée par le locus slaty, présent sur le chromosome 14 chez la souris et sur le chromosome 13 chez l'homme. La TRP2, comme la tyrosinase et la TRP1, est d'abord produite sous la forme d'un précurseur de 55 kDa qui est mûri par une glycosylation pour donner une protéine d'environ 75 kDa. TRP2 possède la

capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP2, la dopachrome est spontanément convertie en 5,6- dihydroxyindole (DHI).

La séquence de TRP2 chez les souris slaty diffère de la protéine sauvage d'une simple base, entraînant la substitution d'une arginine par une glutamine dans l'un des sites putatifs de liaison du cuivre de la protéine. Il en résulte une diminution de trois à quatre fois de l'activité de TRP2, conduisant à la formation de mélanines marron-gris plutôt que noires. À la différence du modèle murin, il n'a pas été mis en évidence chez l'homme de phénotype clinique en rapport avec des mutations dans le gène codant pour TRP2 (**Passeron et al., 2005**).

2.2. Rôle physiologique des mélanines

- Pigmentation constitutionnelle de la peau, des cheveux et des poils.
- Pigmentation facultative ou bronzage.
- Action photo-protectrice.
- Le mélanocyte pourrait être impliqué activement dans des processus immunitaires cutanés.
- En chélatant les agents toxiques (des agents chimiques et pharmacologiques qui s'accumulent dans les tissus contenant des mélanines), les mélanocytes pourraient avoir une fonction protectrice vis-à-vis des effets délétères de ces produits (**Zemel et al., 1995**).

3. Carcinogénèse

Le développement d'un mélanome à partir de mélanocytes sains et la progression de la maladie peuvent se décomposer en plusieurs étapes successives représentées sur le schéma (**Figure 4**) (**Gray-Schopfer and Wellbrock, 2007**).

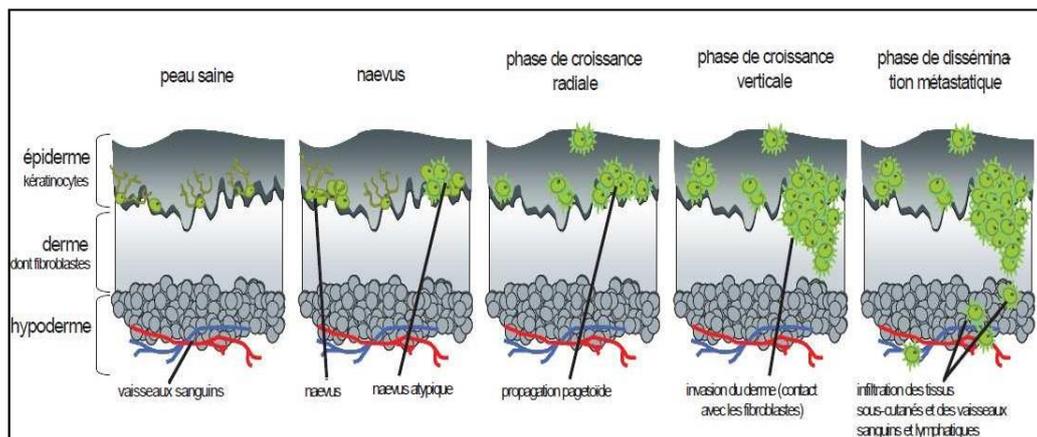


Figure 4: Modèle de développement linéaire du mélanome (**Gray-Schopfer and Wellbrock, 2007**).

La transformation des mélanocytes en mélanome se déroule en plusieurs étapes. Les premières, considérées comme bénignes, vont de la formation de naevus, ou grain de beauté,

jusqu'au stade RGP (radial growth phase ou phase de croissance horizontale). Dans les naevi, les mélanocytes sont regroupés les uns avec les autres et perdent tout contact avec les kératinocytes. Au stade RGP, ils se multiplient de manière horizontale, sans franchir la lame basale.

Le passage de la phase RGP à la phase VGP (vertical growth phase ou phase de croissance verticale) est extrêmement importante car les cellules se multiplient très activement de manière verticale, en pénétrant de plus en plus profondément dans le derme. La phase ultime de transformation est l'acquisition du pouvoir métastatique par les cellules malignes. Au cours de cette dernière phase, les cellules pénètrent dans la circulation sanguine et/ou lymphatique et colonisent de nouveaux tissus et organes (Laurence and Lionel, 2007).

Selon ce modèle de progression tumorale linéaire classiquement admis, toutes les cellules sont potentiellement tumorigènes et l'instabilité génétique qui conditionne l'évolution de la maladie. Ce modèle se base en effet sur l'expansion clonale d'une population ayant acquis des propriétés particulières en terme de prolifération suite à des mutations génétiques (Figure 5). Cette population, d'abord homogène, se diversifie ultérieurement toujours suite à des événements d'ordre génétique pour donner naissance à des sous-populations plus invasives.

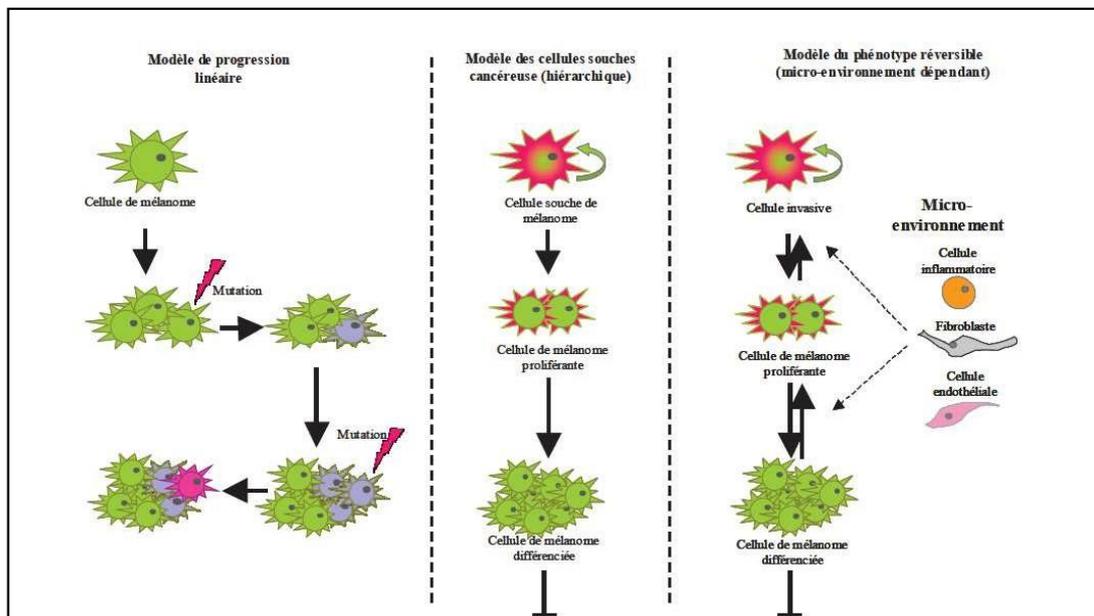


Figure 5: Les différents modèles de progression du mélanome (Chartrain, 2011).

4. Les cellules souches cancéreuses

Depuis quelques années, une théorie a modifié notre vision du cancer (Guessous et al., 2011). Elle explique l'hétérogénéité observée dans les tumeurs comme le résultat d'un

gradient de différenciation. Certaines cellules tumorales sont dites différenciées et expriment des marqueurs cellulaires et moléculaires associés à la différenciation, alors que d'autres cellules se trouvent par opposition à un stade immature et expriment des marqueurs spécifiques de ce stade. Ces dernières sont appelées cellules souches cancéreuses (CSC) et sont à la base de cette théorie (**Figure 6**) (**Guessous et al., 2011**).

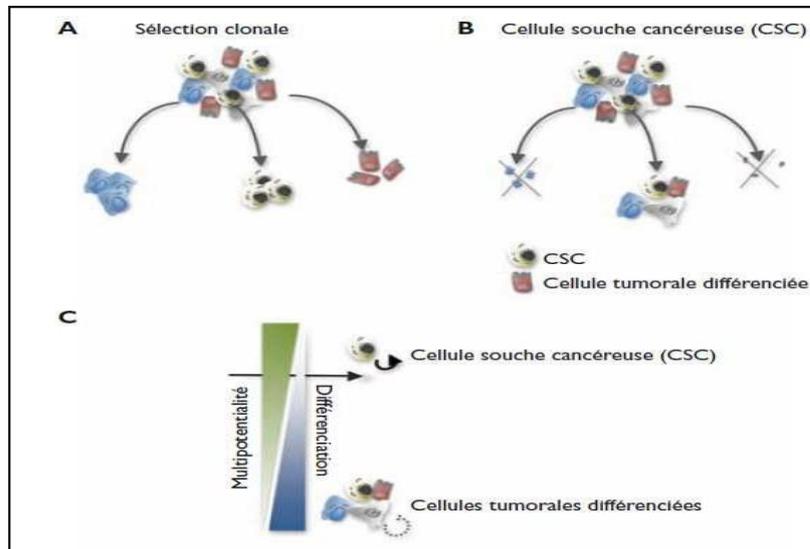


Figure 6: Sélection clonale et théorie des cellules souches cancéreuses (**Guessous et al., 2011**)

V. Les types cliniques du mélanome

On distingue classiquement quatre types de mélanomes cutanés.

1. Mélanome à extension superficielle (SSM)

Le SSM représente la forme la plus fréquente de mélanomes (60 à 70% des mélanomes). Il est associé à des épisodes répétés de brûlures solaires, le plus souvent survenues dès le jeune âge. Il évolue en deux phases, une phase superficielle extensive durant environ 5ans puis une phase d'invasion en profondeur (**Figure 7**) [(**Choi et al., 2011**), (**Aadjou, 2014**)].

Ce type de mélanome regroupe les critères «**ABCDE** » (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleurs multiples, Diamètre > 5 mm, Évolution) (**Rigel DS et al., 2005**).

Depuis les dernières années, des dermatologues australiens ont simplifié la détection de ce mélanome avec la règle «**AC** » (A pour asymétrie et C pour couleurs) (**Luttrell et al., 2011**).



Figure 7 : Mélanome superficiel avec nodule inférieur (Aadjou, 2014)

2. Mélanome de Dubreuilh (MD)

Cette tumeur (représente 10% à 15% des mélanomes) survient le plus souvent chez les personnes âgées (>60 ans) à partir d'une mélanose, siégeant sur les zones photo-exposées (principalement le visage et le dos des mains) (Aadjou, 2014).

Le lentigo maligna (LM) correspond à une prolifération maligne lentigineuse, c'est-à-dire s'étendant en nappe dans la couche basale de l'épiderme.

Cette prolifération peut devenir invasive en « plongeant » dans le derme le long des follicules pileux. On parle alors de LMM, ou « mélanome sur mélanose de Dubreuilh ». La progression de cette lésion est très lente et elle reste intra-épithéliale pendant des années avant de devenir invasive (Aadjou, 2014).

Cliniquement, ce type de mélanome se présente en général comme une macule pigmentée, à la bordure et à la pigmentation irrégulière (Figures 8).



Figure 8 : Le mélanome de Dubreuilh (cas 1 et 2) (Aadjou, 2014).

3. Le mélanome lentigineux des extrémités (ALM)

Il représente 2 à 5 % des cas, siégeant en peau glabre (paumes, plantes, bords latéraux des doigts et des orteils et région sous-unguéale). Son diagnostic est fréquemment retardé, ce qui explique son pronostic grave le plus souvent.

Au stade précoce de la maladie, il s'agit soit d'une tache pigmentée, plane ou mal limitée (parfois prise pour un hématome), soit d'une lésion achromique rosée et ulcérée confondue initialement avec une infection (verruve, mycose) ou avec une plaie traumatique (écharde). Cette bande peut révéler un mélanome de la matrice unguéale, mais aussi une tumeur bénigne, un nævus ou un lentigo. Une biopsie de la matrice unguéale est nécessaire (Aadjou, 2014).



Figure 9 : Mélanome acrolentigineux (Aadjou, 2014).

4. Mélanome nodulaire (NM)

Le NM (représente 10% à 15% des mélanomes) est une tumeur agressive d'emblée, envahissant rapidement et verticalement le derme ainsi que les ganglions lymphatiques. Ce type de mélanome apparaît le plus souvent sur la peau saine sous forme d'un nodule pigmenté de quelques millimètres de diamètre, arrondi, de couleur bleue, noire et assez homogène (Aadjou, 2014).



Figure 10: Mélanome nodulaire pigmenté (Aadjou, 2014).

VI. Classification

La classification utilisée est la classification TNM avec les stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cette dernière a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui prend en compte l'épaisseur, l'index mitotique, l'ulcération de la tumeur (classification T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et le type d'invasion métastatique (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M) (**Bachati, 2015**).

Les stades I et II correspondent à des mélanomes sans adénopathies (N0) ni métastases (M0). Les sous-groupes A, B ou C correspondent à des différences d'épaisseur (indice de Breslow). Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasés : Le stade III = métastases régionales ; Le stade IV = métastases à distance (**Bachati, 2015**).

Avec les résultats de l'examen anatomopathologique et du bilan d'extension initial, le stade de la maladie dans la classification UICC/AJCC est défini par les tableaux 2 et 3.

Tableau 2: OMS Classification TNM DU Tumeurs malignes du mélanome cutané-1 (David, 2017).

Malignant Melanoma of Skin

(C00 0-C00 2, C00 6, C44 0-C44 9, C51 0-C51 2, C51 8-C51 9, C60 0-C60 2, C60 8-C60 9, C63 2)

TNM Clinical Classification

T – Primary Tumour

The extent of the tumour is classified after excision. pT

N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in one regional lymph node or intralymphatic regional metastasis *without* nodal metastases
 - N1a Only microscopic metastasis (clinically occult)
 - N1b Macroscopic metastasis (clinically apparent)
 - N1c Satellite or in-transit metastasis *without* regional nodal metastasis
- N2 Metastasis in two or three regional lymph nodes or intralymphatic regional metastasis *with* lymph node metastasis
 - N2a Only microscopic nodal metastasis
 - N2b Macroscopic nodal metastasis
 - N2c Satellite or in-transit metastasis *with* only one regional nodal metastasis
- N3 Metastasis in four or more regional lymph nodes, or matted metastatic regional lymph nodes, or satellite(s) or in-transit metastasis *with* metastasis in two or more regional lymph nodes
 - N3a Only microscopic nodal metastasis
 - N3b Macroscopic nodal metastasis
 - N3c Satellite(s) or in-transit metastasis with two or more regional nodal metastases

Note

Satellites are tumour nests or nodules (macro- or microscopic) within 2 cm of the primary tumour. In-transit metastasis involves skin or subcutaneous tissue more than 2 cm from the primary tumour but not beyond the regional lymph nodes

M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis*
 - M1a Skin, subcutaneous tissue or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes
 - M1b Lung
 - M1c Other non-central nervous system sites
 - M1d Central nervous system

Notes

*Suffixes for M category

(0) lactic dehydrogenase (LDH) not elevated

(1) LDH – elevated

so that M1a(1) is metastasis in skin, subcutaneous tissue, or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes with elevated LDH

No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified

pTNM Pathological Classification

pT – Primary Tumour

- pTX Primary tumour cannot be assessed*
- pT0 No evidence of primary tumour
- pTis Melanoma in situ (Clark level I)

Note

*pTX includes shave biopsies and curettage that do not fully assess the thickness of the primary

- pT1 Tumour 1 mm or less in thickness
 - pT1a less than 0.8 mm in thickness without ulceration
 - pT1b less than 0.8 mm in thickness with ulceration or 0.8 mm or more but no more than 1 mm in thickness, with or without ulceration
- pT2 Tumour more than 1 mm but not more than 2 mm in thickness
 - pT2a without ulceration
 - pT2b with ulceration
- pT3 Tumour more than 2 mm but not more than 4 mm in thickness
 - pT3a without ulceration
 - pT3b with ulceration
- pT4 Tumour more than 4 mm in thickness
 - pT4a without ulceration
 - pT4b with ulceration

pN – Regional Lymph Nodes

The pN categories correspond to the N categories

- pN0 Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0. Classification based solely on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for sentinel node, e.g. (p)N1(sn)

pM – Distant Metastasis*

- pM1 Distant metastasis microscopically confirmed

Note

*pM0 and pMX are not valid categories

Clinical Stage

Tableau 3: OMS Classification TNM du Tumeurs malignes du mélanome cutanée-2

(David, 2017).

				Pathological Stage*			
Stage 0	pTis	N0	M0	Stage 0	pTis	N0	M0
Stage IA	pT1a	N0	M0	Stage IA	pT1a	N0	M0
Stage IB	pT1b	N0	M0		pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0	Stage IB	pT2a	N0	M0
Stage IIA	pT2b	N0	M0	Stage IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0		pT3a	N0	M0
Stage IIB	pT3b	N0	M0	Stage IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0		pT4a	N0	M0
Stage IIC	pT4b	N0	M0	Stage IIC	pT4b	N0	M0
Stage III	Any pT	N1, N2, N3	M0	Stage IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IV	Any pT	Any N	M1	Stage 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	M0
				Stage IIID	pT4b	N3	M0
				Stage IV	Any pT	Any N	M1

Note
* If lymph node(s) are identified with no apparent primary the stage is as below

Stage IIIB	pT0	N1b, N1c	M0
Stage IIIC	pT0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0

VII. Le bilan d'extension

1. Clinique

Ce bilan commence d'abord par l'interrogatoire qui recherche des d'éventuels signes fonctionnels de dissémination tels que les douleurs osseuses et les céphalées. Ensuite, un examen clinique complet est effectué en commençant par l'examen de l'ensemble du tégument y compris le cuir chevelu et les muqueuses, l'examen des aires ganglionnaires et la palpation abdominale. Cet examen a un triple objectif, ainsi il permet de rechercher un deuxième mélanome associé. En effet, la fréquence des mélanomes varie de 1,2 à 3,3%, le deuxième mélanome est souvent découvert de façon concomitante au premier. Il recherche aussi une extension locorégionale, voire à distance, enfin il permet l'initiation à l'auto surveillance (Lakraichi, 2007).

2. Le bilan paraclinique

En cas de mélanome primitif isolé, la plupart des études soulignent qu'il n'y a pas d'indication à la réalisation d'explorations complémentaires à ce stade, vu la faible rentabilité des examens paracliniques en l'absence de symptomatologie clinique. Néanmoins, certains auteurs préconisent un bilan complémentaire paraclinique avec comme argumentation la constitution d'une imagerie de référence et le dépistage d'image fortuite. Lors des stades de

métastases ganglionnaires et à distance, les examens paracliniques sont recommandés (**Lakraichi, 2007**).

2.1. La radiographie pulmonaire

Certains auteurs recommandent une radiographie pulmonaire en cas de mélanome primitif isolé vu sa simplicité et son innocuité. Ainsi, la radiographie pulmonaire doit être réalisée à la recherche de métastases pulmonaires qui sont fréquentes au cours du mélanome (**Lakraichi, 2007**).

2.2 L'échographie abdominale

La réalisation de l'échographie abdominale au cours du bilan initial d'un mélanome primitif isolé, repose sur sa simplicité, son caractère non invasif et sur le fait que les localisations métastatiques hépatiques sont fréquentes (**Lakraichi, 2007**).

2.3 TDM thoraco-abdomino-pelvienn

Elle est recommandée dans le mélanome stade I et II avec indice de Breslow supérieur ou égale à 1mm et dans les mélanomes stades III et IV selon la classification AJCC/UICC (**Lakraichi, 2007**).

2.4. TDM cérébrale

Elle est recommandée dans les mélanomes stade I et II avec indice de Breslow supérieur ou égale à 4mm et dans les mélanomes stade III et IV (**Lakraichi, 2007**).

Tableau 4: Bilan initial (**Lakraichi , 2007**).

2007).

EXAMEN CLINIQUE TOUS STADES - (AJCC/UICC)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen cutané complet et dermatoscopie ▪ Palpation des aires ganglionnaires ▪ Palpation abdominale 	
BILAN SANGUIN	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stades I et II : Aucun recommandé ▪ Stades III et IV : PS100 sérique (pour obtention d'une valeur de base). 	
EXAMEN RADIOLOGIQUE STADE I ET II - (AJCC/UICC)	
Breslow < 1 mm	*Aucun examen
Breslow >1 mm et <4 mm	*TDM thoraco-abdominal
Breslow > 4 mm	*TDM cérébro-thoraco-abdominal
EXAMEN RADIOLOGIQUE STADE III ou IV - (AJCC/UICC)	
TDM cérébro-thoraco-abdominal	

VIII. TRAITEMENT

1. La chirurgie

L'ablation chirurgicale de la tumeur et des tissus sains environnants est le traitement principal du mélanome localisé. La biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles est effectuée chez les patients dont les tumeurs ont une épaisseur supérieure à 0,8 mm ou sont plus minces que celle-ci, mais qui ont des ulcères (stade pT1b ou Plus grand) (Lee et al., 2013). Dans certaines situations, les tumeurs métastatiques peuvent également être enlevées chirurgicalement, mais le traitement chirurgical dans le cadre d'une maladie métastatique connue n'est pas destiné à être curatif et nécessitera également d'autres options de traitement (Lauren et al., 2019). Cette étape conditionne les marges d'exérèse réalisées qui sont adaptées à l'épaisseur de la tumeur déterminée par le Breslow (Tableau 5) et varient de 0,5 à 3 cm maximum. Une marge d'exérèse supérieure à 3cm n'est pas recommandée, car aucun bénéfice significatif en termes de récurrence ou de survie n'a été démontré au-delà (Sladden et al., 2009).

L'exérèse en profondeur, non spécifiée dans les standards options et recommandations 'SOR' 2005, est réalisée selon la localisation, jusqu'à l'aponévrose musculaire ou la structure sous-jacente sans l'inclure.

Après exérèse, il est préférable, autant que possible, de privilégier une technique de reconstruction modifiant peu ou pas les repères anatomiques, afin de faciliter la surveillance. L'exérèse suture fusiforme, lorsqu'elle est possible, ou la greffe de peau totale (zones peu donneuses, membres, extrémités) sont choisies en priorité (Beylot, 2013).

Tableau 5 : Marges d'exérèse recommandées pour les mélanomes (standards, options, et recommandations ('SOR')) (Negrier , 2005).

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse
Mélanome in situ (pTis)	0,5 cm
≤ 1 mm (pT1)	1 cm
1,01–2 mm (pT2)	1 à 2 cm
2,01–4 mm (pT3)	2 cm
> 4 mm (pT4)	2 à 3 cm
Mélanome de Dubreuilh	1 cm (ou 0,5 cm si contrôle strict des berges)

pTis : pathologie Tumeur in situ.

Dans 80% des cas, la chirurgie suffit à enlever la tumeur et il n'y a ni métastases ni récidives. Pour les cas métastatiques par contre, la survie du patient est beaucoup plus faible (15% à 2 ans et 5% à plus de 5 ans) (**Mouawad et al., 2010**).

De nombreux traitements ont été tentés pour améliorer la survie des patients atteints de mélanome métastatique. Actuellement, plusieurs traitements sont effectués mais ils permettent essentiellement de retarder les récidives ou de diminuer les souffrances des patients y compris, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie.

2. Radiothérapie

Elle s'envisage à titre symptomatique pour le contrôle transitoire de certaines localisations métastatiques. Les meilleures indications sont palliatives pour les métastases osseuses hyperalgiques avec sédation des douleurs osseuses dans 75 à 85%, les métastases ganglionnaires ou cutanées inopérables et les métastases cérébrales (**Eve et sylvie, 2004**).

En cas de métastase cérébrale solitaire, une exérèse chirurgicale suivie d'une irradiation permettraient un meilleur contrôle des symptômes neurologiques. Cependant, la radiothérapie n'a pas démontré d'intérêt en association avec la fotémustine dans le traitement des métastases cérébrales (**Eve et sylvie, 2004**).

La radiothérapie peut être recommandée au cours du stade local de la tumeur, en particulier pour les mélanomes de Dubreuilh étendus dont l'exérèse chirurgicale élargie est impossible (**Eve et sylvie, 2004**).

3. Le traitement pharmacologique du mélanome métastatique

3.1. La chimiothérapie

Pour les patients atteints d'une maladie métastatique, le traitement chirurgical seul ne sera pas curatif et les pharmacothérapies sont la prochaine ligne de défense. Jusqu'à récemment, les seules options de traitement pour les patients atteints de mélanome métastatique étaient la chimiothérapie. L'idée de développer des traitements chimiques contre le cancer, a été explorée pour la première fois au début du XXe siècle par le chimiste allemande Paul Ehrlich (**Lauren et al., 2019**).

Au fil des dernières décennies, différents régimes de chimiothérapie ont été utilisés. Plusieurs antinéoplasiques ont été étudiés, parfois en monothérapie, parfois en combinaison.

La dacarbazine et son pro-médicament, le témozolomide, sont sans contredit les plus largement employés. On considère que la dacarbazine est la chimiothérapie la plus efficace contre le mélanome métastatique (**Marianne et al., 2013**).

3.2. Immunothérapie

La découverte de molécules régulatrices du système immunitaire, ces 15 dernières années, a totalement modifié les stratégies thérapeutiques (**Marianne, 2013**).

3.2.1. La molécule inhibitrice CTLA-4

La première cible identifiée a été la molécule inhibitrice CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) exprimée par les lymphocytes T cytotoxiques (**Figure 11**).

L'Ipilimumab, un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 bloquant l'interaction de cette molécule avec ses ligands, a montré une efficacité très importante dans la reconstitution de la réponse immune anti-tumorale. Un peu plus de 20% des patients répondant à l'Ipilimumab survivent plus de trois ans après le début du traitement (**Luke et al., 2017**).

Ces résultats extrêmement encourageants doivent cependant être tempérés par le fait que seuls 15 % des patients répondent au traitement, et par l'apparition d'une toxicité chez plus de 25 % des patients, pouvant aller jusqu'au décès (**Luke et al., 2017**).

3.2.2. Les anti-PD-1

Les anti-PD-1 (programmed death-1), Nivolumab et Pembrolizumab, offrent des taux de réponse d'environ 40 % au-delà d'un an, avec une toxicité de l'ordre de 10% [(**Robert et al., 2015**), (**Topalian et al., 2014**)].

La combinaison de l'Ipilimumab et du Nivolumab permet une meilleure réponse globale (60 % versus respectivement 20 % et 40 %, en monothérapie).

Malheureusement, ces thérapies combinées conduisent à une augmentation très nette des effets secondaires chez 53 % des patients contre, respectivement 25% et 10%, en monothérapie (**Wolchok et al., 2013**).

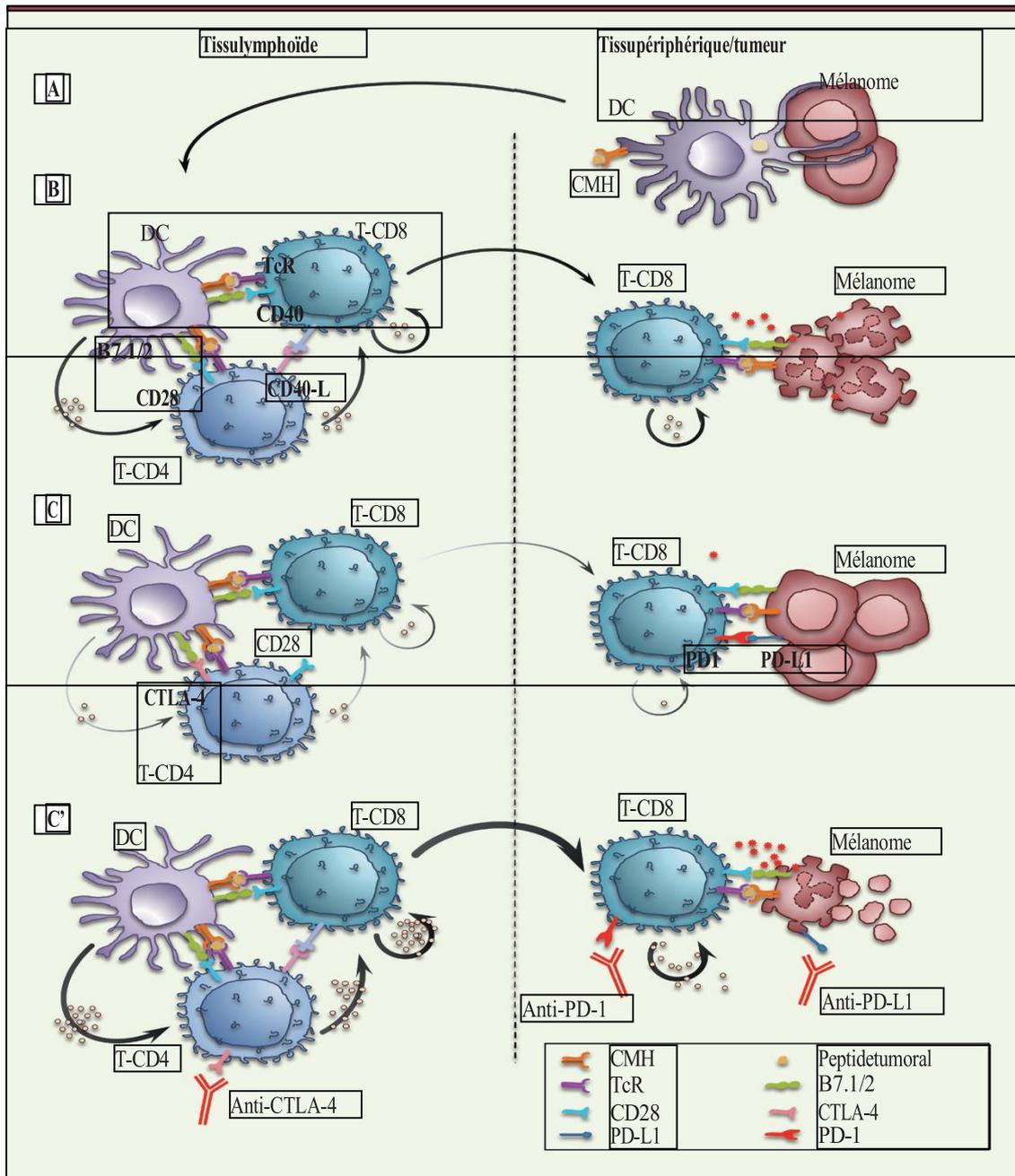


Figure 11: Mélanome et immunothérapie.

A. Au niveau des tissus périphériques, les cellules dendritiques (DC) interagissent avec les cellules tumorales et les phagocytent. **Mélanome et immunothérapie.** Schéma représentant les cellules et les molécules centrales de la réponse immune anticancéreuse. **B.** Activées, les DC rejoignent les ganglions lymphatiques (tissu lymphoïde) où elles présentent les antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD4 et CD8. Cette présentation se fait au récepteur T (TcR) exprimé par les lymphocytes dans un contexte CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) restreint. Un premier signal d'activation est donné à la suite de l'interaction entre CMH/antigène et TcR. Le second signal d'activation qui suit est dû à l'interaction entre CD28 et B7 [(**Luke et al., 2017**), (**Robert et al., 2015**)]. Les lymphocytes T CD4 participent à l'activation des lymphocytes T CD8 par des interactions entre CD40 et son ligand CD40-L, et par la production de cytokines. **C.** Au cours de la réponse immune, l'expression de CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*) par les DC bloque l'activation des lymphocytes T par CD28. Un autre signal d'inhibition repose sur l'interaction entre PD-1 (*programmed cell death-1*) exprimé par les lymphocytes T et son ligand PD-L1 présents sur les cellules tumorales. **C'.** L'approche par immunothérapie consiste à utiliser des anticorps monoclonaux bloquants dirigés contre CTLA-4, PD-1 ou PDL-1 et qui auront pour effet de bloquer les signaux inhibiteurs et de favoriser, ou de potentialiser, la réponse immune [(**Luke et al., 2017**)], (**Robert et al., 2015**)].

3.2.3. L'interféron alpha

L'interféron α (IFN α) n'a plus d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans l'indication de mélanome métastatique ; il donne pourtant des taux de réponse autour de 15% avec des réponses très prolongées dans une minorité de cas, qui se comparent fort bien à celles des chimiothérapies (**Gaudy et al, 2012**).

En raison de l'absence de bénéfice en termes de survie globale, et de l'importance de ses effets secondaires, l'interféron ne doit être considéré que comme une thérapeutique optionnelle « SORS, 2005 » [(**Gaudy et al., 2007**), (**Saiag et al.,2006**)].

L'IFN α à faible dose (3 MUI) pendant 18 mois est indiqué pour les patients sans envahissement ganglionnaire histologique (**Saiag et al., 2006**).

L'IFN α à haute dose (20 MUI/m²/jour iv pendant 1 mois, puis 10MUI/m² sc3x/semaine pendant 48 semaines) pendant 1 an. Au prix d'importants effets secondaires et d'un lourd impact sur la qualité de vie. Il est indiqué pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique (**Saiag et al., 2006**).

3.2.4. L'interleukine 2 (IL-2) (Proleukin®)

L'administration de l'interleukine-2 a permis de démontrer pour la toute première fois qu'une manœuvre purement immunologique peut entraîner la régression d'un cancer métastatique. Au Canada, l'aldesleukine, un analogue de l' IL-2 humaine, est indiquée officiellement pour le traitement du mélanome malin métastatique de l'adulte (**Marianne et al., 2013**).

3.2.5. L'immunothérapie par BCG

On a démontré que l'utilisation du (BCG) et *Corynebacterium parvum* (C. parvum) pourrait produire des réactions immunitaires contre des tumeurs. Le travail spécifique avec ces organismes exécutés par Morton et des collègues a démontré la diminution de la taille tumorale, la régression de métastases à distance, ainsi que l'amélioration de la survie chez certains malades ayant un mélanome cutané (**Angela et al., 2006**).

3.2.6. L'immunothérapie spécifique du mélanome

La vaccinothérapie cellulaire du mélanome dispose maintenant d'un recul d'une quinzaine d'années. Le traitement était à l'origine fondé sur l'utilisation de cellules tumorales autologues ou allogéniques inactivées.

Aujourd'hui, il fait appel à des moyens nouveaux, comme les antigènes tumoraux peptidiques de synthèse, des préparations de cellules dendritiques autologues de différents types et le transfert de gènes dans les cellules vaccinales (**Véronique et al., 2003**).

3.2.7. La vaccinations à partir de cellules tumorales

Il a été démontré à partir de données expérimentales que les cellules allogéniques étaient plus immunogènes que les syngéniques et les cellules entières plus immunogènes que les extraits tumoraux. Il a de ce fait préconisé l'utilisation de lignées cellulaires mélaniques irradiées. Plus récemment, différentes équipes ont cherché à modifier génétiquement les cellules tumorales (**Véronique et al., 2003**).

3.2.8. L'intérêt des cellules dendritiques

Les données récentes indiquent que la réponse immunitaire antitumorale implique les cellules dendritiques d'où l'idée d'immuniser avec des cellules dendritiques autologues chargées d'antigène tumoral (**Véronique et al., 2003**).

D'autres méthodes font appel aux antigènes HLA-restreints, aux antigènes tumoraux reconnus spécifiquement par des lymphocytes T CD8 et CD4 et à l'association des antigènes avec les cellules dendritiques. Cependant, aucun des procédés de vaccination utilisés jusqu'à ce jour n'a mis en évidence une différence significative sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané résectionné avec ou sans envahissement ganglionnaire et dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm (**Julia et al., 2007**).

3.2.9. La génothérapie

Elle constitue un nouveau domaine de recherche pour le mélanome, surtout pour les stades avancés de la tumeur en l'absence de thérapeutique efficace de moindre toxicité. La thérapie génique profite de progrès de la biologie moléculaire et cellulaire et du progrès de l'immunologie pour pallier à l'échappement tumoral au système immunitaire (**Penel et Bonnetterre, 2003**).

En effet, le but de l'immunothérapie génique est d'améliorer la présentation de l'antigène et /ou de stimuler l'expansion clonale des lymphocytes T cytotoxiques par le biais d'une immunothérapie non spécifique à base de cytokine ayant le rôle d'attraction et de stimulation des cellules immunitaires (**Penel et Bonnetterre, 2003**).

Plusieurs protocoles ont été décrits. Le principe est de produire, par l'intermédiaire d'une commande génique, des éléments actifs de l'immunothérapie non spécifique comme l'interleukine, l'IFN α , des facteurs de croissance tels que le GM-CSF ainsi que d'autres facteurs (**Penel et Bonnetterre, 2003**).

Il s'agit de faire une transfection du gène commandant la synthèse de ces facteurs au niveau des cellules tumorales autologues, ou lymphocytaires cytotoxiques à l'aide de vecteurs viraux ou plasmidiques. Cette transfection se fait soit *in situ* ou le transgène est injecté directement *in vivo*, soit *in vitro*. Le taux global de la réponse objective est de 8 %. Les

stabilisations tumorales sont observées dans 22% des cas. Cependant, il s'agit de réponses cliniques complètes ou partielles mineures (diminution du volume tumoral inférieur à 25 %), voire des réponses dissociées (**Penel et Bonneterre, 2003**).

Dans les essais d'immunothérapie génique, les réponses ont été observées avec les gènes de l'IL-2, l'IFN α , le GM-CSF et l'IL-6. Les réponses sont donc peu fréquentes mais il s'agissait de patients prétraités par chimiothérapie et d'études de faisabilité. D'authentiques réponses complètes histologiquement documentées ont été observées sur des lésions métastatiques cutanées, à distance des sites d'injection de la préparation vaccinale (**Penel et Bonneterre, 2003**).

La toxicité est faible, il s'agit essentiellement de réactions inflammatoires locales, rarement de réaction systémique (**Penel et Bonneterre, 2003**).

4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie constitue une autre thérapeutique de mélanome, elle utilise essentiellement deux molécules :

-**L'acétate de mégestrol** ; en situation adjuvante des stades loco-régionaux, donnée à raison de 160mg/jour pendant un maximum de 2 ans. L'acétate de mégestrol n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané opéré

-**Le tamoxifène** ; utilisé au cours des stades métastatiques est sans effet en monothérapie, lorsqu' il est utilisé en combinaison avec la chimiothérapie il a des résultats controversés (**Négrier et al., 2006**).

IX.PRONOSTIC

Le pronostic de mélanome est redoutable. Son potentiel métastatique est important et contraste avec le peu de moyen thérapeutique disponible.

Plusieurs types de facteurs pronostiques ont été déterminés, certains ont une valeur prédictive plus importante que d'autres. Les principaux facteurs pronostiques sont cliniques et histopathologiques (**Zettersten, 2003**).

1. Les facteurs cliniques

1.1. L'âge du malade

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Avec un taux de survie à 10 ans de 84% des patients de moins de 65 ans et de 75% pour des patients de plus de 65 ans (**Zettersten, 2003**).

1.2. La localisation anatomique

La localisation anatomique constitue un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome. Ainsi, de multiples études ont montré une corrélation entre la topographie

tumorale et le pronostic. Ces études ont conclu que la topographie en régions axiale et acrale est un facteur de mauvais pronostic (**Masbach, 2001**).

1.3. Le sexe

De nombreuses études ont montré que le pronostic est meilleur chez les femmes que chez les hommes. Selon Zetterson et al, le sexe féminin, à égalité d'indice de Breslow, d'âge et de localisation est associé à un meilleur pronostic. Ainsi, le sexe semble avoir un poids pronostique indépendant (**Zettersten, 2003**).

1.4. Le type anatomo-clinique

Le pronostic du mélanome est variable, selon le type anatomo-clinique ainsi le mélanome, à extension superficielle, a un meilleur pronostic à l'opposé des mélanomes nodulaires et acrolentigineux mais à épaisseur égale. Ces formes anatomo-cliniques ont un pronostic similaire.

1.5. Le stade de la tumeur

Le stade de la tumeur au moment du diagnostic influence le pronostic.

Tableau 6 : Le taux de survie à 5 ans selon le stade de la tumeur (**Erika ,2005**).

Stade de la tumeur	Taux de survir à 5 ans
Stade I	89 à 96%
Stade II	60%
Stade III	14%

2. Les facteurs histologiques

2.1. L'indice de Breslow

L'épaisseur tumorale ou « indice de Breslow » (**Figure 12**) est le principale critère pronosticavec une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité. Elle est mesurée objectivement en utilisant un micromètre depuis le sommet de la couche granuleuse jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde en évitant de mesurer au niveau des annexes.

C'est un facteur important dont on tiendra en compte pour le choix du traitement ainsi que pour la surveillance après le traitement (**Aadjou, 2014**).

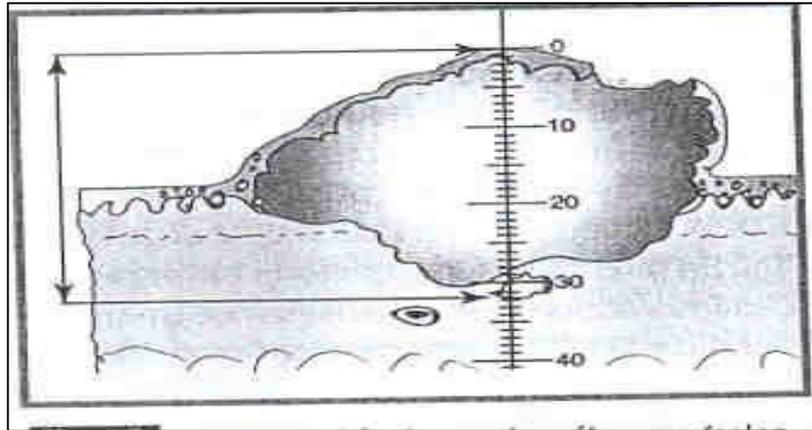


Figure 12 : Indice de Breslow (Michele ,2004).

Tableau 7 : Taux de survie à 5ans en fonction de l'indice de Breslow (Michele ,2004).

Epaisseur de mélanome en mm	Taux de survivir à 5 ans
<0,76	100%
0,76 - 1,50	73,7%
1,51 - 2,25	78,6%
2,26 -3,0	44,40%
>3,0	22,20 %

2.2. Le niveau de Clark

L'indice de Clark correspond au niveau d'infiltration de la lésion en profondeur dans les différentes couches de la peau (**Figure 13**). Il s'échelonne de I à V :

- **Le niveau I** correspondant à une lésion intra-épidermique, c'est-à-dire, à un mélanome in situ;
- **Le niveau II** est caractérisé par une infiltration de quelques cellules mélanocytaires atypiques dans le derme papillaire;
- **Le niveau III** est une infiltration de tout le derme papillaire;
- **Le niveau IV** est un envahissement du derme réticulaire;
- **Le niveau V** correspond à une atteinte de l'hypoderme.

Plus l'indice de Clark est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Il est peu utilisé aujourd'hui car sa valeur pronostique est plus faible que l'indice de Breslow (**Marmeuse, 2012**).

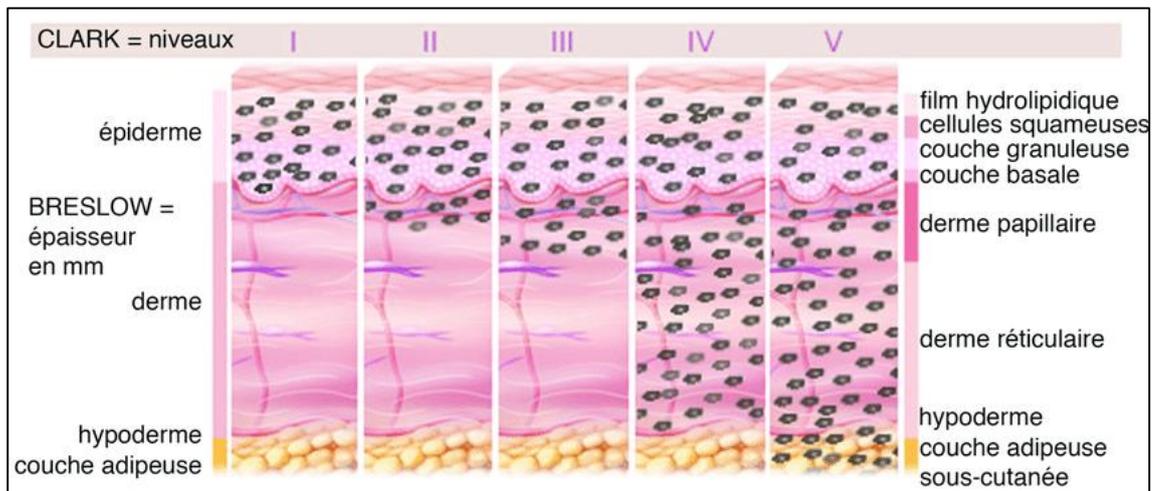


Figure 13: Niveaux d'invasion de Clark (Marmeuse, 2012).

Un certain nombre d'études ont montré que l'augmentation du niveau d'invasion est corrélé à un taux de survie faible.

Tableau 8 : Le taux de survie à 5 ans selon le niveau de Clark (Benhammouda,1998).

Niveau de clark	Taux de survivir à 5 ans%
I	100
II	80-90
III	50-75
IV	30-50
V	15-30

2.3. L'ulcération

Des travaux récents ont confirmé la valeur pronostique indépendante de l'ulcération tumorale, d'où son inclusion dans la nouvelle classification UICC/ AJCC,2001. Ainsi, l'ulcération a une valeur péjorative majeure (Négrier, 2006).

2.4. Le statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire est un facteur pronostic, indépendant pour prédire la survie des mélanomes épais de plus de 4mm. Ainsi, la survie à 5 ans est de 60% si les ganglions sont indemnes et 30% s'ils sont atteints.

L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence, cependant, les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires (Négrier, 2006).

3. Les facteurs biologiques

3.1 Le métabolites et précurseurs de la mélanogénèse

Le 5-S-cystéinyldopa (5-S-CD) est l'un des métabolites de la tyrosine. Sa concentration sérique semble bien être corrélée avec le stade de la maladie.

L'élévation de ses concentrations sériques précéderait l'apparition clinique des métastases et leur détection par les méthodes conventionnelles (imagerie).

Selon certains auteurs, ce serait un marqueur utile pour le suivi des patients sous immuno- ou chimiothérapie. Il permettrait en effet de différencier les sujets répondeurs des non répondeurs (**Stoitchkov et Bricon, 2000**).

La 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-dopa), une des premières molécules intermédiaires de la mélanogénèse, est élevée surtout chez les stades IV et semble être corrélée avec la masse tumorale des métastases. Chez un nombre limité des malades de stade II, une élévation de la L-dopa a été observée parallèlement à l'apparition de métastases viscérales. Le dosage de ce marqueur se fait par la CLHP (Chromatographie en phase liquide à haute performance) ou par des techniques radio-immunologiques.

La L-tyrosine est le précurseur de la L-dopa. Nous avons montré que le développement de métastases est associé à une augmentation de la L-dopa plasmatique, une diminution de la L tyrosine et donc une augmentation significative du rapport L-dopa/L-tyrosine. Sa détermination serait plus utile dans le suivi des patients que pour le diagnostic.

Parmi les précurseurs de la mélanine que nous venons d'évoquer, le rapport L-dopa/L-tyrosine semble actuellement le marqueur biologique le plus intéressant. Il est en effet plus sensible que la mesure de la L-dopa seule (**Stoitchkov et Bricon, 2000**).

3.2 Antigènes associés au mélanome

La protéine S100 (PS-100), une protéine spécifique du système nerveux central, a été retrouvée dans les mélanocytes, dans les mélanomes et leurs métastases. Il s'agit d'une protéine acide, thermolabile, fixant le calcium. La PS-100 (21 000 Da) est composée de deux sous unités alpha et bêta qui se combinent sous trois formes différentes.

Dans les mélanocytes normaux, elle est composée seulement de sous unités alpha, tandis que dans les mélanomes les deux sous unités sont présentes (**Stoitchkov et Bricon, 2000**).

La valeur de la protéine S-100 comme marqueur sérique du mélanome a fait l'objet de plusieurs études récentes. Sa concentration sérique est souvent corrélée à la survie des patients et au stade de la maladie. Son dosage permettrait de mieux sélectionner les patients à haut risque et qui nécessitent une surveillance plus rapprochée.

Il complète le pouvoir pronostique de l'histologie, de l'existence des ganglions envahis et/ou de la présence de métastases viscérales.

La PS-100 pourrait être utile pour le suivi des patients de stade avancé traités par chimiothérapie et/ou immunothérapie. Elle aurait même une valeur pronostique indépendante (**Stoitchkov et Bricon, 2000**)

Le melanoma inhibiting activity (MIA) est une protéine de plus petit poids moléculaire (11000 Da) sécrétée seulement par les cellules du mélanome et non par les mélanocytes normaux. C'est un marqueur lié à la perte de la pigmentation et qui agit physiologiquement comme un inhibiteur de la croissance des cellules de lignées de mélanome.

Le MIA est un nouveau marqueur sérique peu étudié jusqu'à présent. Il serait utile pour mieux classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie d'un stade local à un stade plus avancé. La sensibilité de ce marqueur pendant la chimio- et/ou l'immunothérapie dans les stades IV serait importante (**Stoitchkov et Bricon, 2000**).

XII. PRÉVENTION

La prévention peut se faire à trois niveaux distincts : en tentant d'agir sur les comportements à risque « modifiables » c'est-à-dire les expositions solaires, ce qui est l'objectif des campagnes de prévention primaire, et d'autre part par l'exérèse et le dépistage des lésions suspectes qui constituent la prévention secondaire et la chimioprévention, dans lequel un médicament est administré de façon chronique dans le but de réduire le risque du mélanome.

Toutes les études démontrent que les campagnes d'incitation au diagnostic précoce ont un impact positif (augmentation du nombre de mélanomes dépistés, diminution de leur épaisseur moyenne), bien qu'une diminution de la mortalité n'ait pas encore pu être constatée. Un auto-examen tous les 3 mois et une consultation annuelle par le dermatologue sont essentiels chez les personnes considérées comme à risque (**Gaudy, 2007**).

1. La prévention primaire

Elle a pour objectif de réduire l'incidence du mélanome. Les campagnes ont pour but de modifier le comportement des populations vis-à-vis du soleil en leur donnant une information sur les risques liés à l'exposition solaire et sur les moyens de s'en protéger.

On recommande ainsi d'éviter les expositions solaires intenses et répétées notamment aux heures où le rayonnement UV est maximal et d'utiliser une protection vestimentaire adaptée (vêtements et chapeaux) (**Gaudy et al., 2007**).

Le rôle des photoprotecteurs externes (PPE) à type de filtre ou d'écran dans cette prévention est encore discuté puisqu'ils constituent un outil majoritairement utilisé par les

populations désireuses de s'exposer. L'efficacité des PPE est conditionnée par un certain nombre de paramètres ; la quantité appliquée (2 mg/cm²), l'homogénéité de l'application et l'adaptation du produit au phototype (**Gaudy et al., 2007**).

2. La prévention secondaire

La prévention secondaire consiste d'abord en l'exérèse des nævus à haut risque de transformation maligne, c'est à dire des grands nævus congénitaux qui n'expliquent néanmoins que très peu de mélanome. Elle consiste également en la surveillance des sujets à haut risque, c'est-à-dire ceux qui sont porteurs de nævus dysplasique et ceux qui ont des antécédents de mélanome (**Grob et Richard ,2001**).

L'éducation de la population à l'autodépistage et la formation des médecins au diagnostic précoce constituent donc la phase clé de la stratégie thérapeutique du mélanome. En effet, l'apprentissage de l'autodépistage est d'autant plus nécessaire qu'un certain nombre de mélanome ont un profil de progression tumorale rapide sans lésion préexistante (**Grob et Richard, 2001**).

3. La chimioprévention

La chimioprévention, dans lequel un médicament est administré de façon chronique dans le but de réduire le risque du mélanome serait hautement souhaitable si une approche sûre et efficace pourrait être développée, bien que la crème solaire peut représenter un agent chimiopréventif fiable pour le mélanome (**James et al., 2016**).

Plusieurs agents oraux ont été envisagés pour la chimioprévention du mélanome et il s'agit notamment des antioxydants tels que l'épigallocatechine-3-gallate qui est présent dans le thé vert et qui inhibe la métastase du mélanome B16 chez des souris syngéniques , le N-acétylcystéine approuvé pour les patients atteints de lésions oxydatives du foie induite par l'acétaminophène et qui permet de retardé l'apparition du mélanome induit par les ultraviolets chez la souris et le sélénium qui est un antioxydant contenant requise pour sélénoprotéines qui ont des effets contre les mélanome induits par ultraviolets chez la souris(**James et al.,2016**).

D'autres agents proposés pour chimioprévention du mélanom inclure des suppléments alimentaires telsque les β -carotène, la vitamine E ,leresvérol, lelycopène, flavonoïdes et l'extrait de pépins de raisin et divers médicaments hypolipémians mais aucun de ces agents n'ont toujours démontré des effets positifs dans les essais humains (**James et al.,2016**)

Partie pratique

I. PATIENTS

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, rétrospective, descriptive et immunohistochimique du mélanome cutané étalée sur 3ans, de 2019 à 2021, portant sur 35 patients colligés au service d'anatomo-phatologie du Centre Hospitalo-Universitaire Ben badis Constantine (CHUC).

II. METHODES

- Nous avons recueilli pour chaque patient, une fiche d'exploitation individuelle comoportant l'âge, le sexe, l'origine géographique et la profession.
- Un examen clinique a été réalisé permettant de noter les caractéristiques de la tumeur: le siège, le nombre des lésions, l'aspect clinique et la taille (Tous nos patients ont eu une confirmation anatomopathologique par biopsie de la lésion tumorale).
- Des signes de dissémination régionale (palpation des aires ganglionnaires cervicales, et métastatique) ont été recherchés au cours d'un examen clinique complet.
- Un bilan complémentaire paraclinique a été réalisé, selon les orientations cliniques, afin de déterminer l'extension tumorale (locale, régionale et à distance).

Nous avons rencontré de nombreuses difficultés pendant notre étude, notamment le manque de certaines données concernant essentiellement l'évolution et le suivi postopératoire des patients.

III. Les critères d'inclusion

On été inclus dans cette étude:

*Tout patient avec un mélanome confirmé par une étude anatomo-pathologique documentée, vu et traité au service d'anatomo-pathologie et dont les dossiers sont exploitables.

IV. Les critères d'exclusion

Ont été éliminés de cette etude :

*Les dossiers inexploitables par manque d'informations.

V. L'analyse anatomo-pathologique d'un prélèvement cutané

D'une manière générale l'analyse anatomo-pathologique d'un prélèvement cutané est divisée en trois grandes étapes:

- L'étude macroscopique ;
- L'étude microscopique ;
- L'étude immunohistochimique.

I. ÉTUDE MACROSCOPIQUE

1. Généralité

L'examen macroscopique est une étape primordiale dans l'examen anatomopathologique.

2. Prise en charge macroscopique des prélèvements cutané

2.1. Prélèvements cutanés

Les prélèvements cutanés peuvent être:

- Biopsies.
- Exérèse.

2.1.1. Biopsie cutanées

- Ce sont des échantillons obtenus pour établir le diagnostic d'une tumeur cutanée.
- Elles sont généralement réalisées par la technique de la biopsie de rasage, la technique de la biopsie au punch, ou curetage.
- Dans la plupart des cas, la détermination des marges de résection n'est pas souvent demandée, car une seconde intervention est anticipée par le médecin, basé sur le diagnostic.

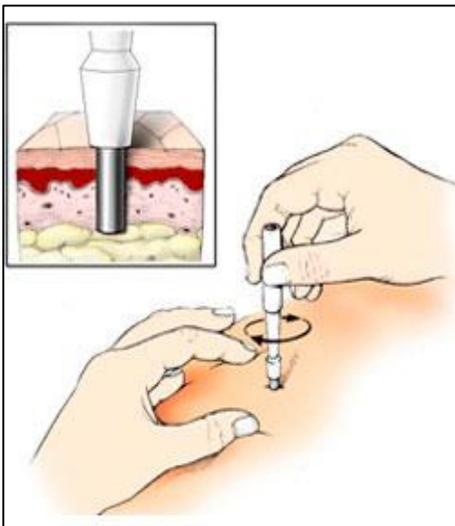


Figure 14 : Biopsies au punch.



Figure 15: Biopsies shave.

2.1.2. EXERESSES CUTANEES

Les échantillons sont des excisions de:

- Tumeurs malignes (carcinome épidermoïde ou carcinome basocellulaire) ;
- Naevus mélanocytaires typiques ou atypiques ;
- De grandes lésions bénignes.

2.1.2.1. Prise en charge macroscopique

- Mesurer la pièce d'exérèse, la lésion et les marges de sécurité.
- Décrire la ou les lésions macroscopiques.
- Encreur la limite profonde de la résection.
- Encreur les limites latérales de résection de la même couleur si la pièce n'est pas orientée, ou de deux couleurs différentes si la pièce est orientée.
- Notez sur la description si le prélèvement est orienté (fil de suture).
- Les techniques de coupe dépendent principalement de la taille de la tumeur cutanée.

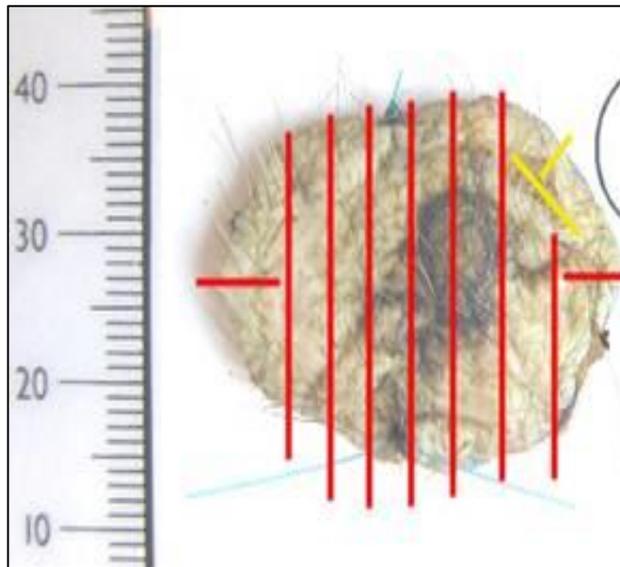


Figure 16: Prise en charge macroscopique d'une exérèse cutanée.

3. Aspect clinique du mélanome



Figure 17 : Mélanome acro-lentigineux au niveau du plante du pied d'un patient (photo1).



Figure 18: Mélanome acro-lentigineux au niveau du plante du pied d'une patient (photo 2).



Figure 19 : Mélanome acro-lentigineux au niveau du plante du pied d'une patient (photo 3).

3. Etape technique

Les différents prélèvements reçus au service, passent par une série de préparation :

3.1. Obtention des coupes

▪ Fixation

La fixation a pour but de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus. On utilise au service la solution de formol dilué à 10%, car il permet une bonne étude immuno-histochimique et de biologie moléculaire.



Figure 20 : Bocal de fixation

▪ **Déshydratation**

L'échantillon tissulaire est fixé, puis progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu. L'alcool est ensuite remplacée par un solvant organique dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (elle n'est pas soluble dans l'alcool).



Figure 21 : Appareil à circulation.

▪ **Inclusion en paraffine chauffée**

L'échantillon est alors immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci est solide à température ambiante.



Figure 22 : Module d'enrobage complet.

▪ **Refroidissement**

Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine qui se solidifie.



Figure 23: Blocs de paraffine.

▪ **Réalisation des coupes**

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5μ d'épaisseur sont obtenues.



Figures 24 : Microtome.



Figure 25: Confection des coupes.

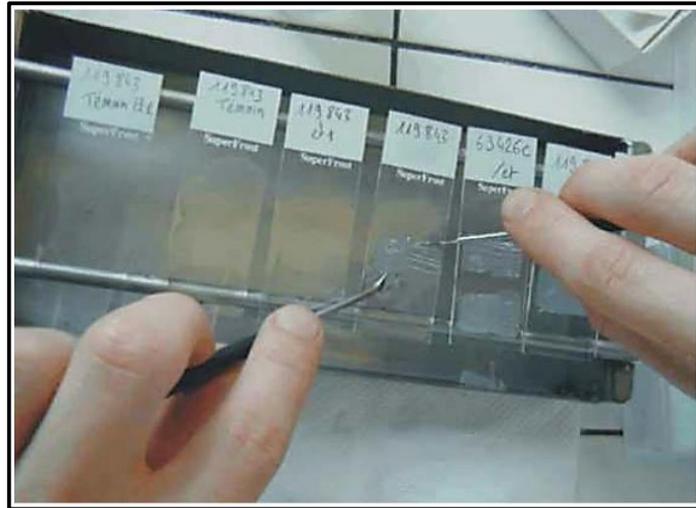


Figure26:Etalement sur lame.

▪ **La coloration des coupes par Hématéine-Eosine (HE)**

- Colorer par l'hématéine pendant 5 à 7 min (teintant les noyaux en bleu ou en noir).
- Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée.
- Colorer dans une solution d'éosine à 1% pendant 2 min (teintant le cytoplasme en rose).
- Rincer rapidement à l'eau courante et déshydrater dans l'alcool à 100°.
- Passer rapidement dans les alcools (Méthanol – Ethanol) pour éclaircissement.



Figure 27: Coloration automatique



Figure 28: Coloration manuelle

▪ Montage des lames

Le montage des lames consiste à les protéger définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air, appelé EUKIT.



Figure 29: Montage des lames

II. ÉTUDE MICROSCOPIQUE

L'observation des lames colorées a été effectuée à l'aide d'un microscope optique. Au terme de cette étude morphologique, l'examen histopathologique conventionnel nous a permis de préciser.

- Le type histologique.
- Préciser un niveau de clark.
- L'indice de Breslow.
- Les limites chirurgicales.
- La présence d'embolus vasculaires et d'engainement perinerveux.

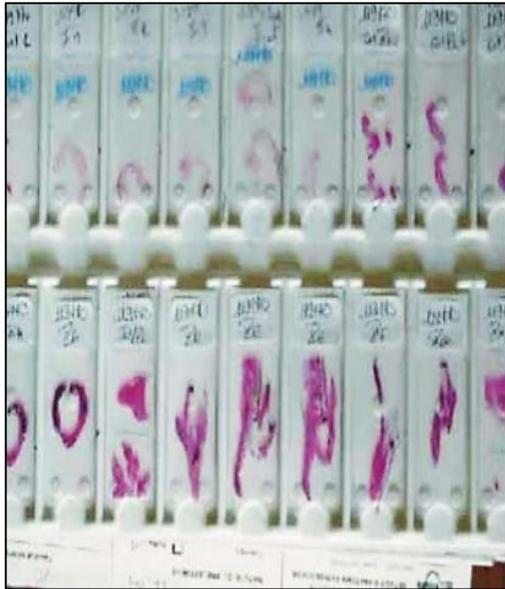


Figure 30: Analyse des lames au microscope optique.

III. ÉTUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Un complément immunohistochimique a été réalisé avec les anticorps suivants en fonction du diagnostic suspecté : **Melan A, HMB45, PS100, CD117** .D'autres anticorps d'intérêt thérapeutiques peuvent être utilisés à savoir (thérapie ciblée) : **PDL-1, NRAS ET BRAF**.

En règle générale, un seul bloc de paraffine est suffisant pour réaliser la technique immunohistochimique. L'échantillon utilisé doit être représentatif de la tumeur et de ses diverses composantes.

-Il est idéalement accompagné de tissu non tumoral pour servir de témoin interne. La technique immunohistochimique ne doit pas être réalisée sur le fragment congelé pour l'examen extemporané, car les résultats peuvent être aléatoires.

1. Fixation-Imprégnation en paraffine

Le type du fixateur utilisé, le délai et la durée de fixation sont particulièrement importants pour l'étude immunohistochimique.

La fixation doit se faire dans un volume de fixateur suffisant correspondant à 10 fois le volume de la pièce opératoire.

Le délai avant la fixation doit être le plus court possible. La tumeur doit être tranchée pour permettre une bonne pénétration du fixateur dans le tissu. Le temps de fixation idéal avec le formol est de 24 heures.

L'utilisation d'une durée de fixation standardisée améliore la reproductibilité. Une fixation prolongée augmente la protéolyse ce qui entraîne une perte de l'immunoréactivité,

mais elle est sans conséquence sur la production d'un signal immunohistochimique correct lorsque la restauration antigénique est adaptée ; alors qu'une fixation incomplète donne des résultats médiocres et ses effets sont plus délétères que les effets de la surfixation.

Un changement régulier des solutions dans les automates d'imprégnation en paraffine influe favorablement sur la qualité des coupes, la tolérance des tissus aux conditions de restauration antigénique par la chaleur et sur les résultats immunohistochimiques.

2. Adhérence des coupes

Les coupes doivent être étalées sur des lames recouvertes d'un adhésif performant (lames silanisées, lames en verre prétraité) et séchées pendant au moins une heure à 56-58°C et/ou toute la nuit à 37°C.

La finesse des coupes (2-3 microns) favorise une meilleure adhérence.



Figure 31 : Adhérence des coupes

3. Déparaffinage et réhydratation

Le déparaffinage consiste en l'incubation des lames dans une étuve à 37°C pendant 24heures, ensuite leur passage dans une batterie contenant du xylène, de l'alcool à concentrations décroissantes et de l'eau distillée permettant d'éliminer le reste de la paraffine, de réhydrater et de bien nettoyer les tissus.

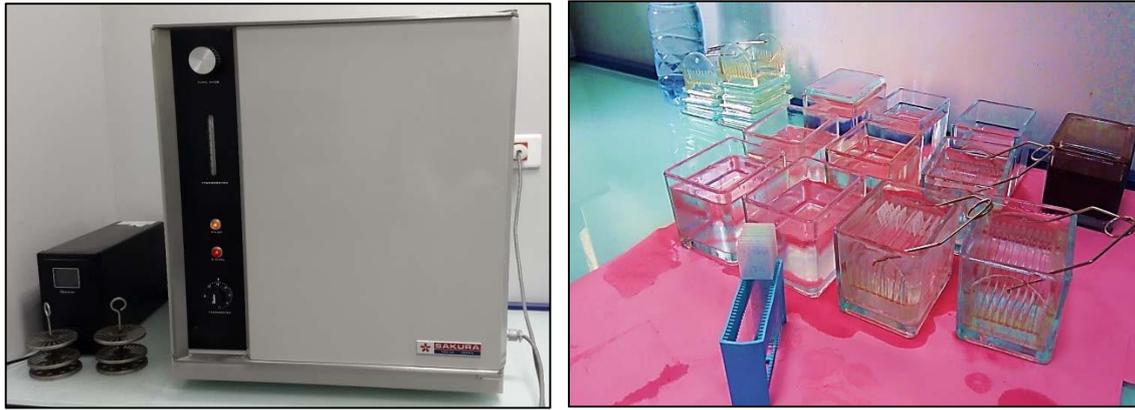


Figure 32: Déparaffinage et réhydratation.

4. Démasquage antigénique (Restauration antigénique par la chaleur)

Le démasquage antigénique est réalisé en chauffant les lames dans une solution de démasquage (tampon citrate bouillant à **pH=6**) dans un autocuiseur, un four à micro-onde, un autoclave, une étuve, un bain-marie ou un dispositif de cuisson à la vapeur ; pendant 30 à 40 minutes à 95- 99°C.

L'intérêt de cette étape est de rompre les liaisons moléculaires créées par le fixateur et donc de restaurer les déterminants antigéniques qui ont été masqués par la fixation au formol. Chaque laboratoire doit effectuer un calibrage de son temps de restauration antigénique.



Figure 33: Démasquage antigénique.

5. Blocage des peroxydases endogènes

Les lames sont placées à température ambiante dans une chambre humide. Elles sont par la suite recouvertes pendant 5 minutes de réactifs de blocage de la peroxydase (Solution contenant du peroxyde d'hydrogène H_2O_2) pour bloquer l'activité des peroxydases endogènes présentes dans les cellules et ainsi réduire le bruit de fond.

Les lames sont ensuite rincées à l'eau distillée, puis placées dans un bain contenant du tampon de lavage ; PBS pendant 5 minutes afin d'éliminer l' H_2O_2 .

On délimite les zones sur lesquelles nous appliquerons l'anticorps primaire avec un DAKOpen qui empêche la diffusion des anticorps.

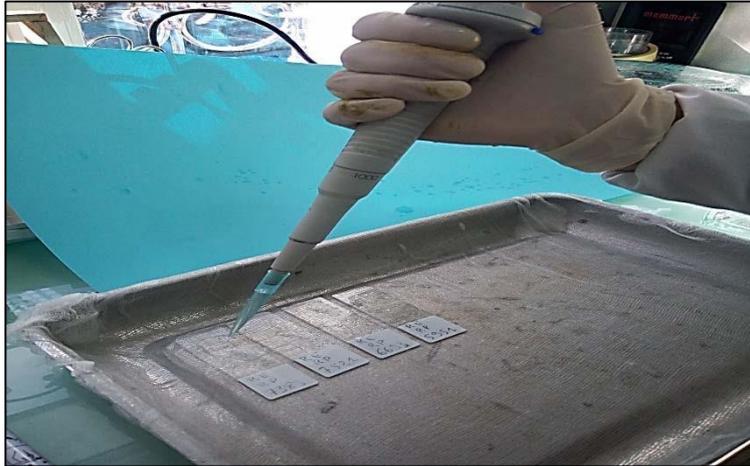


Figure 34: Blocage des peroxydases endogènes.

6. Anticorps primaire (Réactif de contrôle négatif)

- On applique suffisamment de solution d'anticorps primaire pour couvrir l'échantillon et on incube pendant 30 minutes dans une chambre humide pour éviter la déshydratation des tissus.
- On égoutte les lames et on les met dans un panier.
- On les fait passer dans 2 bains de lavage PBS pendant 5 minutes chacun, comme démontré sur la figure au-dessous :



Figure 35: Application d'anticorps primaire.

7. Anticorps secondaire (Réactif de visualisation)

On applique l'anticorps secondaire (anticorps biotinylé) et on laisse incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

On couvre les lames par un plateau pour qu'elles ne sèchent pas.

On égoutte les lames et on les met dans un panier pour les rincer dans 2 bains du PBS.



Figure 36 : Application d'anticorps secondaire.

8. Systèmes révélateurs (Solution de substrat chromogène DAB)

Les systèmes révélateurs (principalement systèmes avidine-biotine ou streptavidine-biotine), les marqueurs enzymatiques (peroxydase de raifort et plus rarement phosphatase alcaline), et les chromogènes (pour la peroxydase, diaminobenzidine ou amino-ethyl-carbazole) qui sont couramment utilisés permettent d'obtenir de bons résultats.

L'avantage de la diaminobenzidine est de produire des marquages s'altérant peu au stockage.

On applique une solution de substrat chromogène de la peroxydase DAB (Tétrahydrochlorure de 3,3-diaminobenzidine, Dako) pendant 10 minutes. Le DAB est le substrat chromogénique pour la peroxydase, qui marque en brun le site d'interaction antigène-anticorps. On rince à l'eau distillée et on égoutte les lames.



Figure 37: Solution de substrat chromogène DAB.

9. Contre coloration

La contre-coloration doit être minimale, suffisante pour visualiser tous les noyaux et pas trop forte pour ne pas empêcher l'appréciation de marquages faibles.

Elle est réalisée à l'hématoxyline de Mayer pendant 1 à 5 minutes qui colore intensément les noyaux en bleu violacé mais aussi les cytoplasmes et les tissus de soutien de façon moins intense. On rince les lames à l'eau distillée puis on les fait passer dans un bain d'alcool puis de xylène pour la décoloration des cytoplasmes et des tissus conjonctifs.

10. Montage des lames

Le montage lames-lamelles est réalisé de la même façon que celle préalablement décrite dans l'étude histologique (**Figure 29**)

11. Technique automatisée

Les automates ne produisent pas forcément des résultats supérieurs à la technique manuelle mais peuvent améliorer la reproductibilité interne.

Pour certains anticorps primaires ont été décrits des effets délétères dus à certains additifs rentrant dans la composition des tampons utilisés dans les automates.

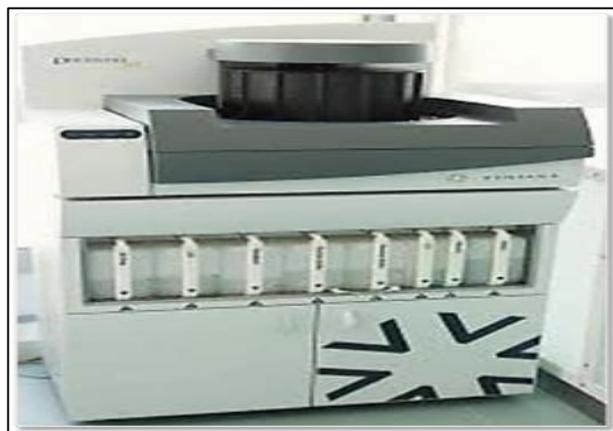


Figure 38: Automate Ventana Benchmark®.

Résultats et discussion

I. ÉPIDEMIOLOGIE

1. Répartition selon l'année

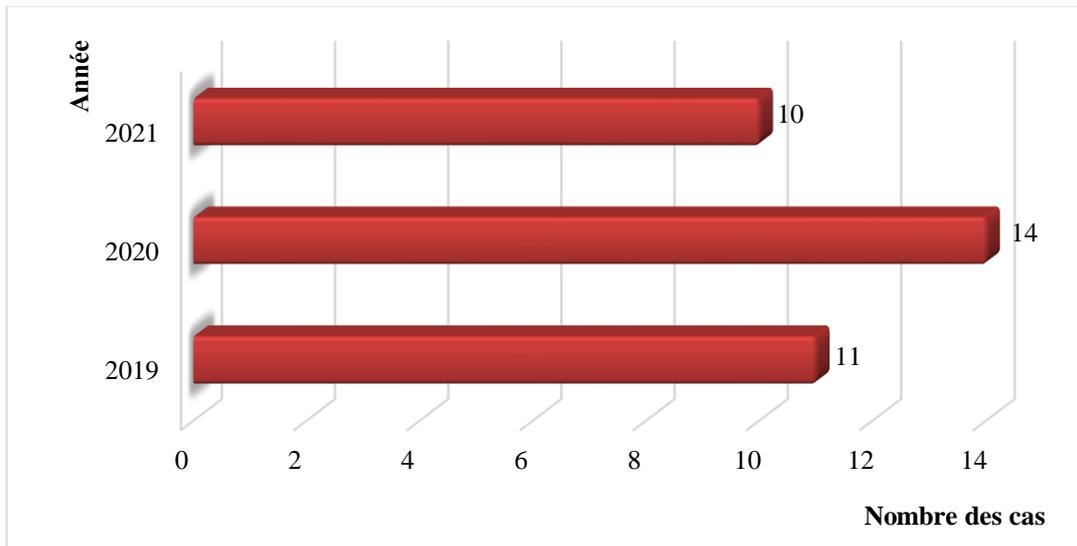


Figure 39: Répartition annuelle des cas de mélanome cutané.

On a noté 35 cas de patients atteints de mélanome cutané sur une période de 3 ans, ce qui correspond à un taux annuel moyen de 11.6 cas par an. Selon la figure 40, l'année 2020 comporte le taux de patients le plus élevé avec 14 cas, soit 40%, suivi par l'année 2019 avec 11 cas puis l'année 2021 avec 10 cas.

2. L'origine géographique

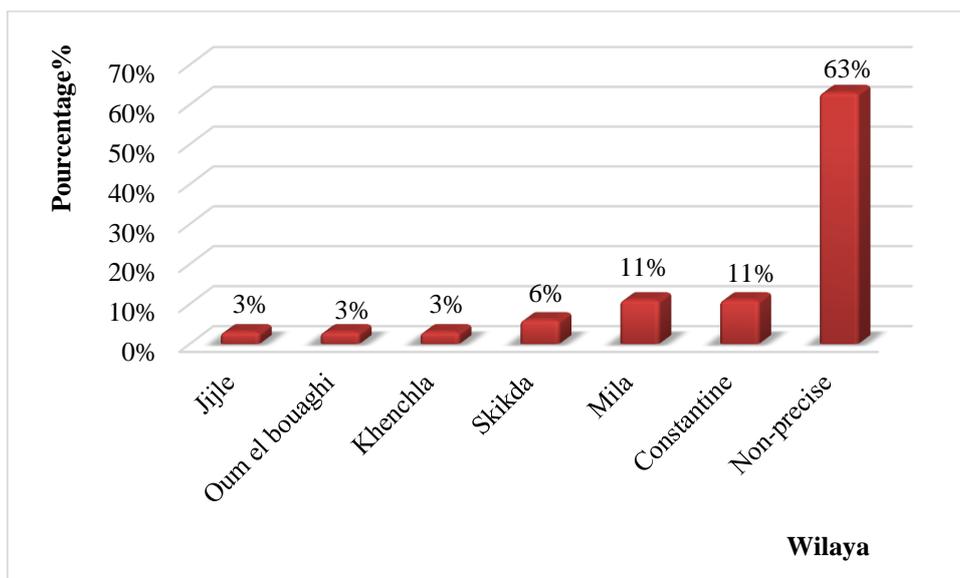


Figure 40 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Concernant la répartition géographique de notre population, on constate que Constantine et mila viennent en tête avec 11% pour chaque wylaya, suivies par Skikda avec 6%.

3. L'âge

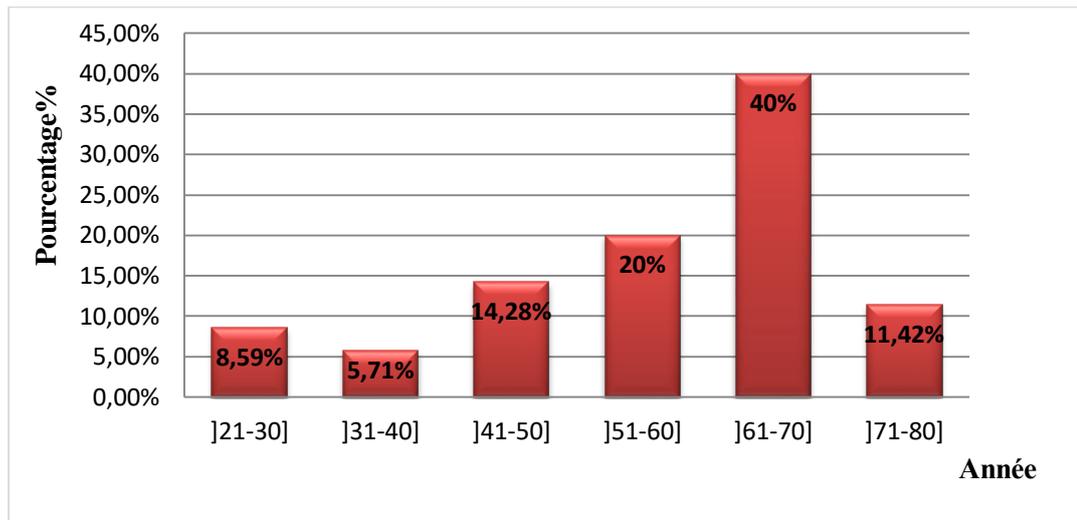


Figure 41 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

L'âge des patients de notre population varie entre 24 et 80 ans, avec une moyenne de 56ans. Selon la figure 42, on constate que le mélanome cutané affecte beaucoup plus la tranche d'âge située entre 61 et 70 ans avec 40%.

Le mélanome est une tumeur qui affecte tous les âges et il est exceptionnel chez l'enfant avant la puberté. Nos résultats sont en accord avec la littérature.

L'âge avancé du malade est considéré comme un facteur de mauvais pronostic pour le mélanome, car le taux de survie à 10 ans est estimé à 84% pour des patients âgés de moins de 65 ans et de 75% pour des patients de plus de 65 ans (**Zettersten, 2003**).

4. Le sexe

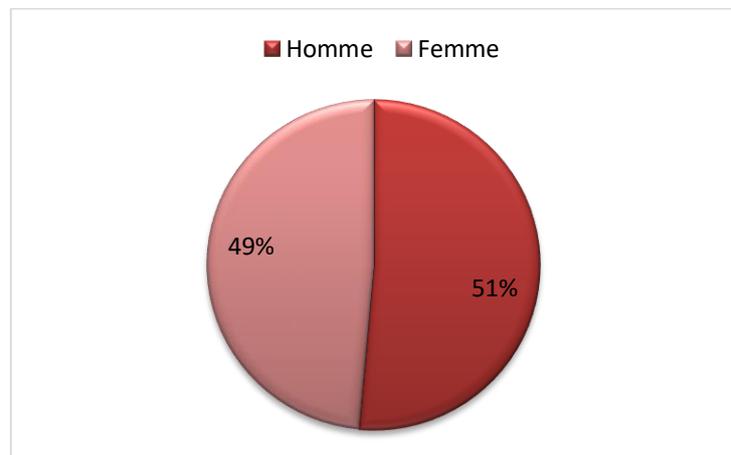


Figure 42: Répartition des patients selon le sexe.

Parmi les 35 cas étudiés, il y a 18 hommes, soit 51%, et 17 femmes, soit 49%, avec un sexe ratio de 1,05. Ces résultats ressemblent à ceux obtenus d'une recherche faite en Amérique du Nord et en Océanie et divergent avec ceux obtenus en Europe (**Curado M.P et al., 2007**).

La prédominance masculine, est dû probablement à l'exposition solaire accrue des hommes sans utilisation de protection solaire anti-UV.

De nombreuses études ont démontré que le pronostic du mélanome cutané est meilleur chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, le sexe semble avoir un poids pronostique indépendant (**Zettersten, 2003**).

5. La profession

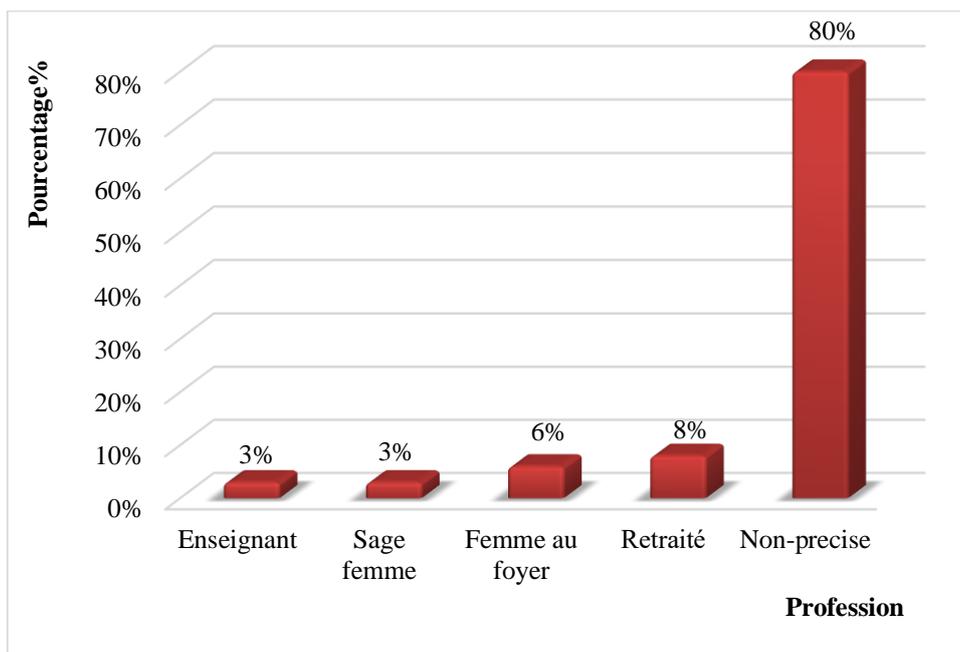


Figure 43 : Répartition des patients selon la profession.

Malheureusement, la profession n'a été précisée que chez 8 patients, dont 8% des cas sont des retraités et 6% sont des femmes aux foyers. Le pourcentage élevé des retraités est dû en fait à l'âge avancé de notre population (la moyenne d'âge est de 56 ans).

II. ASPECTS CLINIQUES DU MÉLANOME

1. Le siège de la lésion

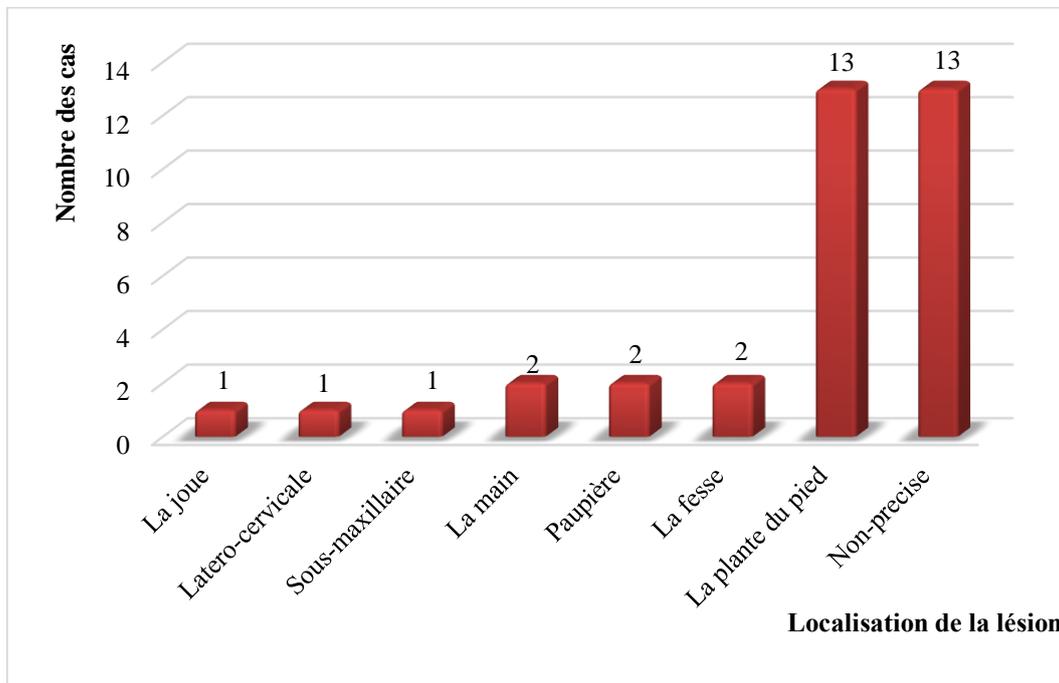


Figure 44: La localisation des lésions.

Dans notre série, on note que le mélanome est localisé beaucoup plus au niveau de la plante du pied avec 37%, suivi par la fesse, la paupière et la main avec un pourcentage de 6% pour chaque localisation.

La prédominance de la localisation de mélanome cutanée au niveau de la plante du pied est attendue, car le type histologique le plus répondu est le mélanome acrolentigineux.

La localisation anatomique constitue un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome. Ainsi, de multiples études ont montré une corrélation entre la topographie tumorale et le pronostic. Elles ont conclu que la topographie en régions axiale et acrale est un facteur de mauvais pronostic (**Masbach, 2001**).

2. Le nombre des lésions

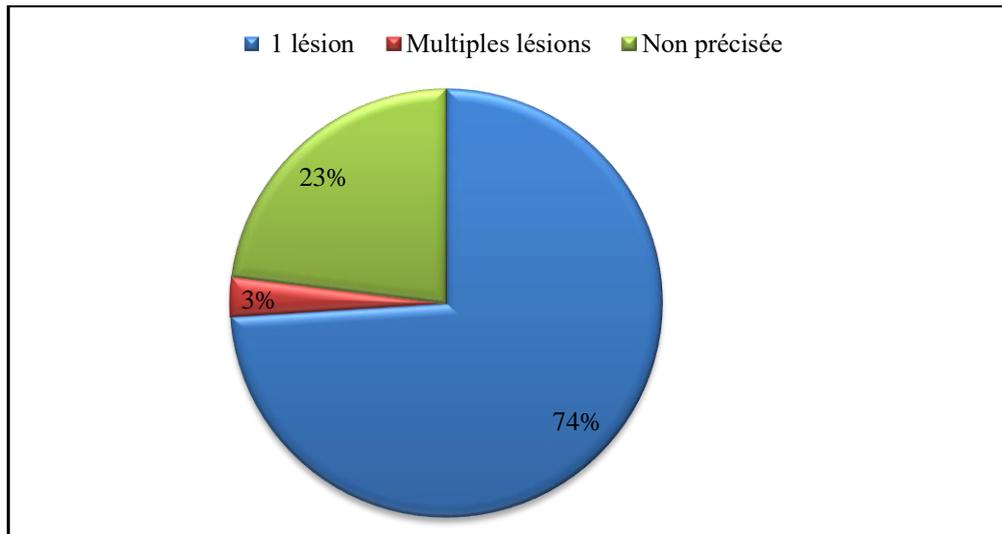


Figure 45: Répartition des patients selon nombre des lésions.

Dans notre série, la plus part des patients avaient une seule lésion, soit 26 patients (74%) au moment du diagnostic et 1 patient (3%) avait des lésions multiples.

3. L'aspect clinique du mélanome

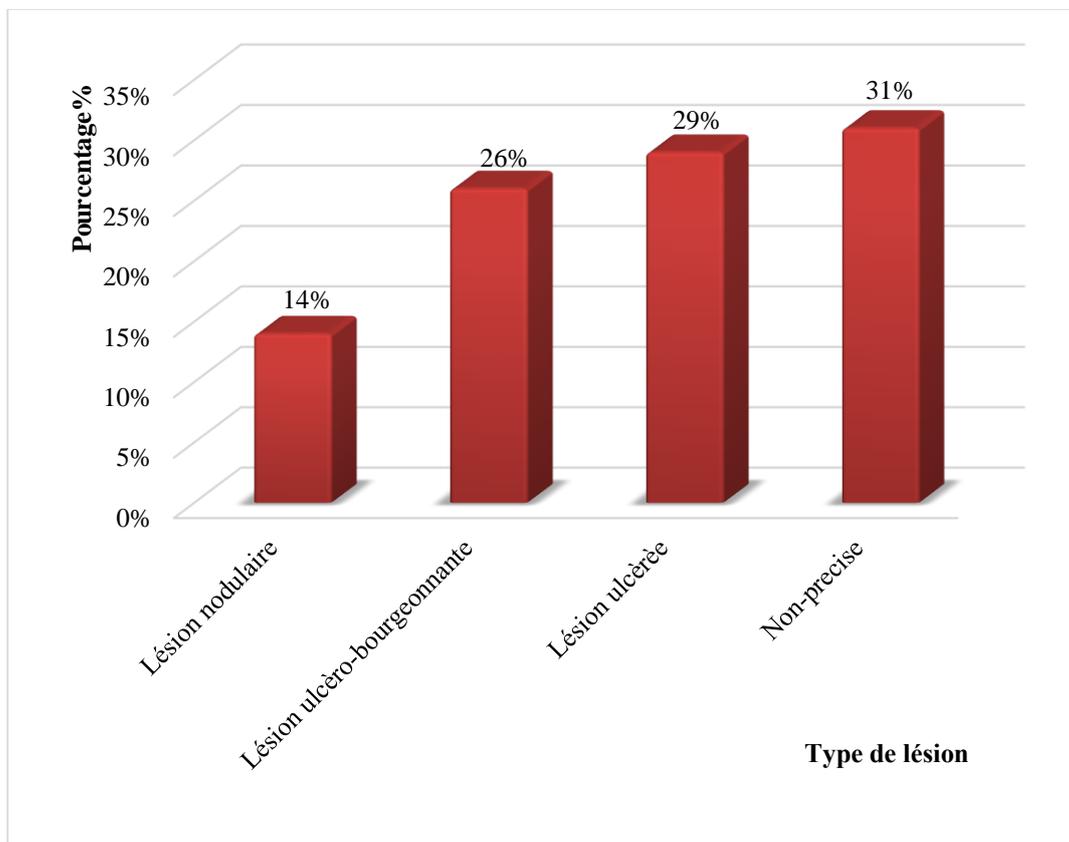


Figure 46: Les différentes morphologies des lésions cancéreuses.

Dans notre série, la lésion ulcérée est majoritaire avec 29%, contrairement à la lésion nodulaire qui est minoritaire avec 14%.

III. ANATOMOPATHOLOGIE

1. Le type histologique

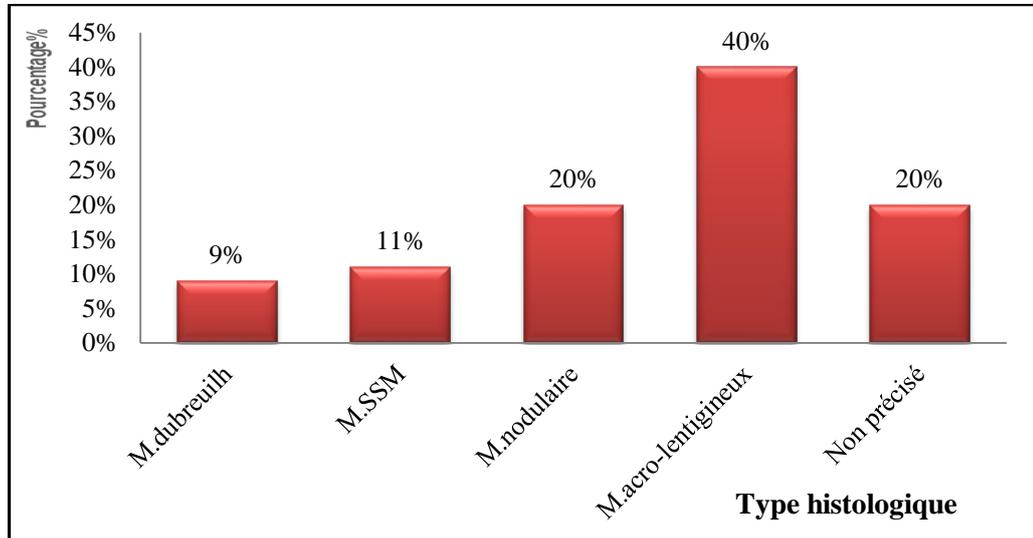


Figure 47: Répartition des cas selon le type histologique.

Dans notre cohorte, 14 patients ont présenté un mélanome de type acro-lentigineux, soit 40%, alors que 9% seulement avaient un mélanome de Dubreuil.

Nous remarquons aussi que le mélanome acro-lentigineux est assez fréquent chez les hommes avec 25%.

2. Les facteurs histopronostiques

2.1. L'indice de Breslow

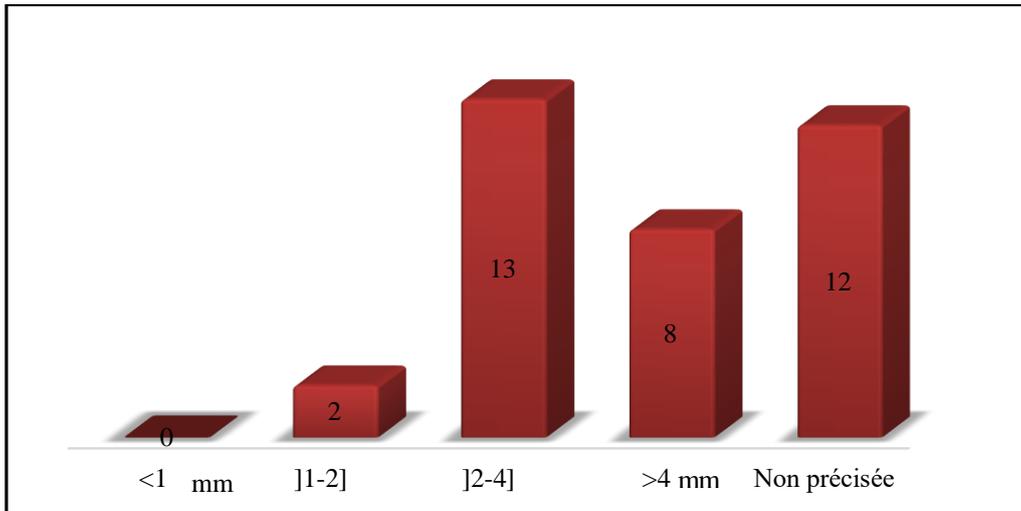


Figure 48 : Répartition des cas de mélanome selon l'indice de Breslow.

L'indice de Breslow n'a été précisé que chez 23 cas. Ainsi, il était de 2 à 4mm chez 13 patients, soit 56,52%, et supérieur à 4mm dans 8 cas, soit 34,78%.

2.2. Le niveau de Clark

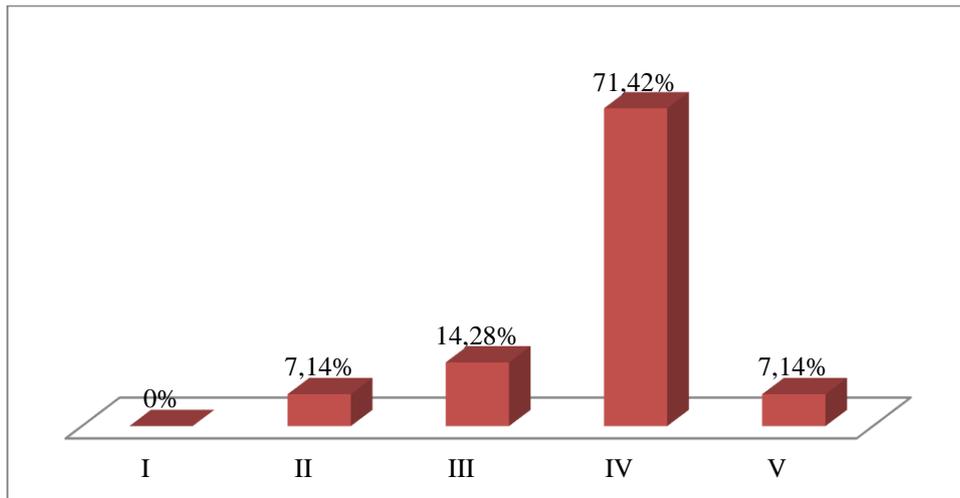


Figure 49: Répartition des patients selon niveau de Clark.

71,42% patients présentent un niveau de Clark IV, suivi de niveau de Clark III avec un pourcentage de 14,28%.

Plus l'indice de Clark est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Il est peu utilisé aujourd'hui car sa valeur pronostique est plus faible que l'indice de Breslow (**Marmeuse, 2012**).

IV. La classification TNM

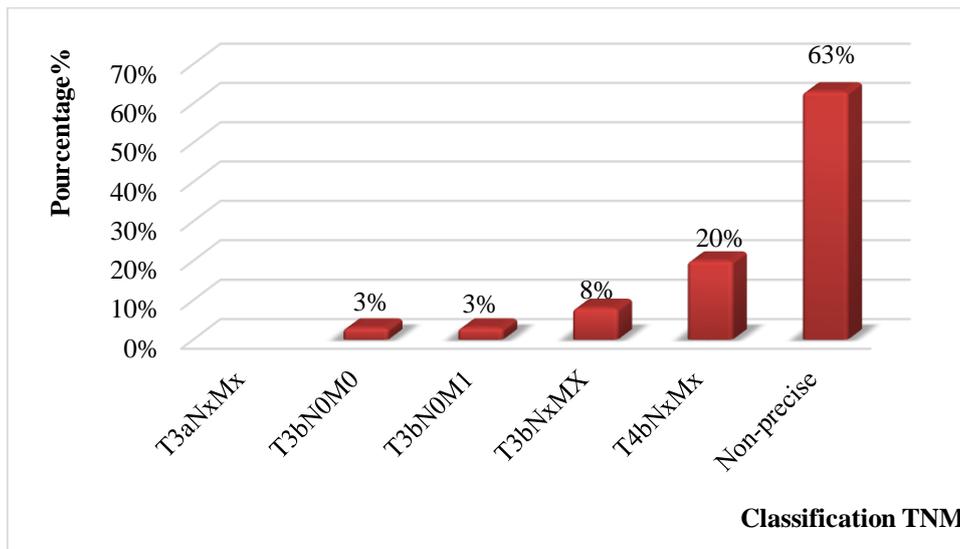


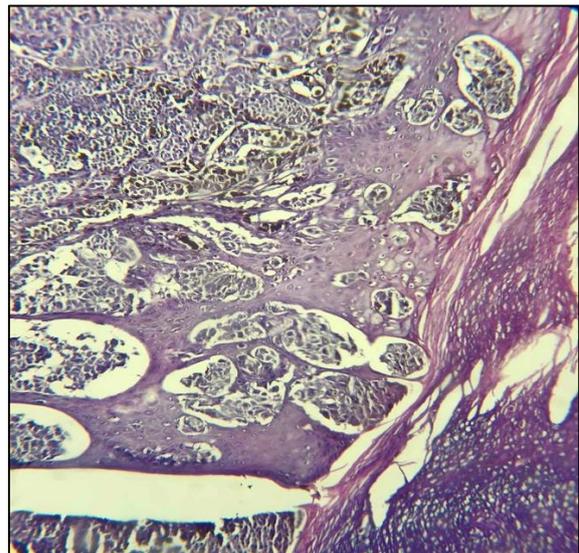
Figure 50 : La classification TNM.

Chez notre population, le pourcentage des tumeurs classées T4bNxMx est le plus élevé et représente 20% de l'ensemble des cas, suivi par les tumeurs classées T3bNxMx avec 8%. Le faible pourcentage est celui des classes T3bN0M1, T3bN0M0 et T3NxMx avec 3% pour chaque classe.

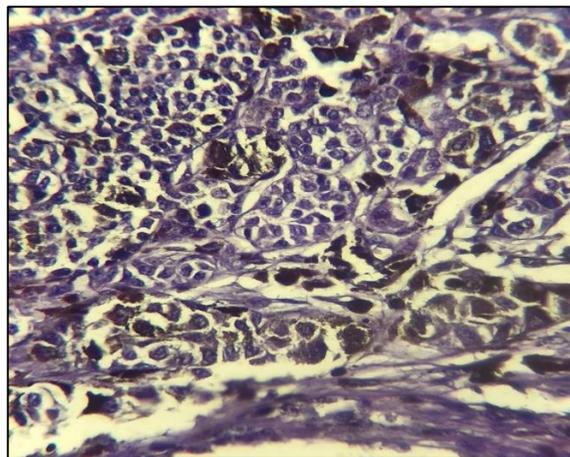
V L'immunohistochimie



Grossissement (X4)



Grossissement (X10)



Grossissement (X40) avec dépôts mélaniques.

Figure 51: Images microscopique d'un mélanome acrolontigineux chez un homme de 35ans.

Les images microscopiques montrant un revêtement cutané siège d'une prolifération tumorale maligne de nature mélanique, envahissant l'épiderme et le derme faite de nids et d'amas de cellules présentant des atypies cytonucléaires marquées et contenant des dépôts mélaniques par secteur.

CONCLUSION

Les données épidémiologiques actuelles montrent un accroissement important de l'incidence du mélanome. L'augmentation parallèle de la mortalité confirme que l'accroissement d'incidence n'est pas un artéfact lié à un « surdiagnostic », et qu'elle s'est accompagnée d'une augmentation des formes graves.

Face à cette évolution, qui résulte probablement pour l'essentiel d'une augmentation des expositions aux rayonnements ultraviolets, une politique de prévention volontariste doit être mise en place.

Le mélanome cutané est de bon pronostic s'il est détecté assez tôt (indice de Breslow < 2 mm et pas de métastases), d'où l'importance du diagnostic précoce. Le traitement repose alors sur une exérèse chirurgicale des lésions locorégionales. C'est le traitement optimal dans la majorité des cas, permettant de confirmer le diagnostic de mélanome, de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser les autres facteurs histo-pronostiques

En revanche, un diagnostic tardif réduit considérablement les chances de guérison car ce cancer est à fort potentiel métastatique, il peut s'étendre rapidement aux relais ganglionnaires et à d'autres organes.

Des traitements complémentaires (curage ganglionnaire, immunothérapie, radiothérapie, chimiothérapie et exérèse de métastases) peuvent alors être indiqués.

Perspectives

Il est possible que les médecins traitants identifient un mélanome cutané dans des catégories de populations différentes de celles consultant en dermatologie. Afin de vérifier cette hypothèse il convient de développer :

- la recherche sur l'identification des mélanomes cutanés en médecine générale afin de mieux cerner les modalités favorisant le diagnostic précoce et de caractériser les mélanomes cutanés identifiés en fonction des facteurs de risque des patients ;
- des stratégies d'éducation en santé des patients sur le risque de mélanome cutané, ses facteurs de risque, son identification et sa prévention.
- de préciser les caractéristiques de la population à haut risque de mélanome cutané à croissance rapide ;
- d'estimer la taille de cette population et de proposer le cas échéant un parcours de soins optimisé pour ce type de sujets.
- Recherche de données manquantes notamment par le biais d'études spécifiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- **Adjou MN, (2014).** Mélanome cutané: Intérêt des thérapies actuelles et des marqueurs biologiques dans la prise en charge du mélanome métastatique. Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie : 39-40.
- **Bachati M.B, (2015).** Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Pour l'obtention du doctorat en médecine : 84-85.
- **Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swedlow A, Newton Bishop J, Mc Carthy W, (1998).** The association between naevi and melanoma in populations with different sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer*; 77: 505-510.
- **Benhammouda A, (1998).** Traitement adjuvant du mélanome malin. *Cancerologie aujourd'hui*; 17: 1-8.
- **Beylot-Barry M, (2013).** «Marges d'exérèse carcinologique en chirurgie dermatologique». *EMC-Dermatologie*; 8(2):1-8.
- **Brahim B, (2015).** Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques pour l'obtention du doctorat en médecine : 41-43.
- **Brandt A, Sundquist J, Hemminki K, (2011).** Risk of incident and fatal melanoma in individuals with a family history of incident or fatal melanoma or any cancer. *Br J Dermatol*; 165 (2): 342-348.
- **Bulliard JL, (2000).** Site specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer*; 85:627-632.
- **Chartrain Marine, (2011).** «Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique». Thèse présentée pour l'obtention de DOCTORAT de l'université TOULOUSE : 17.
- **Choi JN, Hanlon A, and Leffell D, (2011).** Melanoma and nevi: detection and diagnosis. *Curr Probl Cancer* ; 35:138-161.
- **Christine Longvert, (2012).** «Rôle de NRAS et PTEN au cours de la mélanogénèse». Thèse de Doctorat Pour obtenir le grade de DOCTEUR En Science de l'université PARIS DESCARTES. Le 25 Septembre 2012.
- **Curado MP, Edwards B, Shin HR et al, (2007).** Cancer Incidence in Five Continents. IARC Sci Publ. *International Agency for Research on Cancer*; 9(160): 99.
- **Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T, (2008).** By the grace of peeling: the barrier function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. *Arch Dermatol Res*; 300(1): 31-38.
- **Dancey AL, Mahon BS, Rayatt SS, (2008).** A review of diagnostic imaging in melanoma. *Plast Reconstr Aesthet Surg* ; 61: 1275-1283.

- **DAVID E, ELDER D, ANIELA M, RICHARD A, SCOLYERR, EIN W, (2017).**WHO classification of skin Tumours.TNM Classification of malignant tumours : 17-18.
- **Denat L, Larue L, (2007).** «Le mélanome malin cutané et le rôle de la protéine paradoxale Microphthalmia transcription factor». Developmental of Melanocytes, UMR146 CNRS, Institut Curie. John Libbey Eurotext: Editions médicales et scientifiques. *Bulletin du cancer* ; 94(1) : 81-92.
- **Devita VT, Chu E, (2008).** A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*; 68(21): 8643-8653.
- **Dreno B, (2002).** Interferon et melanoma. *La revue de médecine interne*; 23 (4) : 489-493.
- **Dummer R, Hess Schmid M, Burg G, Hafner J, (2002).** Naevi mélanocytaires et mélanome cutané; 106: 224-231.
- **Elwood JA and Johnson J, (1997).** Melanoma and sun exposure. An overview of published studies. *Int J Cancer* ; 73: 198-203.
- **Erika A, Bridgeford E P, Ollila WD, (2005).** Cutaneous melanoma: Update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *American family Physician*; 73 (2): 269-276.
- **Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, (2005).** Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors». *Eur J Cancer*; 41(14): 2040-2059.
- **Gaudy C, Monestier S, Grob J.J, (2007).** Mélanome. *Elsevier Masson Dermatologie* : 95-98.
- **Goerres GW, SteinertHC, (2001).** Tomographie à émission de positons et mélanome malin. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 25(6) :355-360.
- **Gray-Schopfer V, Wellbrock C, (2007).** «Melanoma biology and new targeted therapy». *Nature* ; 445(7130): 851-857.
- **Grob JJ et Richard MA, (2001)** Mélanome cutané. Thérapeutique dermatologique. *Médecine-Sciences Flammarion*: 1074-1079.
- **Guessous I, Melo E, Vermeulon L, Medema JP, (2011).** «Cellules souches cancéreuses et futures modalités thérapeutiques du cancer». *Revue Médicale Suisse*; 7: 774-777.
- **Jack A, Boyes C, Aydin N, Alam K, Wallack M, (2006).** The treatment of melanoma with an emphasis on immunotherapeutic strategies. *Surg Oncol* ; 15 :13-24.
- **Julia N, Mark H, Juliette RM, Timothy D, (2007).** Management of familial melanoma. *Lancet Oncol* ; 8: 46-54.

- **Koller KM, Wang W, Schell TD, Cozza EM, Kokolus KM, Neves RI et al, (2016).** Malignant melanoma-the cradle of anti-neoplastic immuno- notherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* ; 106(2016):25-54.
- **Kuan CT, Wikstrand CJ, (2001).** Bigner DD.EGF mutant receptor vIII as a molecular target in cancer therapy. *Endoctor relat cancer* ; 8 : 83-96.
- **Lakraichi MA, (2007).** Le profil épidémiologique du mélanome cutané dans la région de Marrakech, *Pour l'obtention du doctorat en medecine* : 25-40.
- **Lauren E, Shalin SC, and Tackett AJ, (2019).** Current state of melanoma diagnosis and treatment.20 (11): 1372.
- **Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S,(2013).** Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol*; 31 (2):141-147.
- **Lin JY and Fisher DE, (2007).** Melanocyte biology and skin pigmentation; 445(7130): 843-850.
- **Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV, (2017).** Targeted agents and immunotherapies : optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*; 14 :463-482.
- **Luttrell MJ, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, and Soyer HP, (2011).** The AC Rule for melanoma: a simpler tool for the wider community. *J Am Acad Dermatol*; 65: 1233-1234.
- **Marianne L, Pharm B, (2013).** Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique. *Phramactuel*; 46 (2). 13-20.
- **Marmeuse C, (2012).** Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique. Thèse présentée pour l'obtention le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : 23.
- **Masbach A, Olsson et al.,(2001).**A pronostic in invasive cutaneous malignant melanoma: a population based study and review. *Melan Res*; 11: 435-445.
- **Meirion T and Victoria G, (2006).** Cure of cutaneous melanoma. *BMJ* ; 332 : 987-988.
- **Mélessopoulos A, Levacher C, (1998).** La peau : structure et physiologie. Paris : *Tec et Doc Lavoisier* : 1-100.
- **Michel D, (2019).** Biologie de la peau. Diagnostic et suivi du mélanome cutané. *La revue du praticien* ; 54:1193-1201.
- **Michele MD, (2004).** Diagnostic et suivi du mélanome cutané. *La revue du praticie*; 54:1193-1201.
- **Mintz B, (1967).** Gene control of mammalian pigmentary differentiation. I- clonal origin of melanocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A*; 58: 344-351.

- **Montaudié H, Bertolotto C, Balloti R, Passeron T, (2013)** : «physiologie du système pigmentaire; Mélanogénèse». *EMC-Dermatologie*; 8: 14.
- **Mouawad R M, Sebert J, Michels J, Bloch JP, Spano, and Khayat D, (2010)**. Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*; 74(1):27-39.
- **Negrier S, Saiag P et al, (2005)**. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané. *Bull Cancer* ; 132(10) 79-85.
- **Négrier S, Saiag P et le groupe de travail SOR et SFD, (2006)**.Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2005 des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastase à distance (Rapport abrégé). *Bull Cancer*; 93(4) :371-84.
- **Negrier S, Saiag P, Guillot B et al, (2005)**. Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO. Marges d'exérèse; 132: 10-20.
- **Neid- Bernard EM, Negrier S, (2004)**. Traitement du mélanome disséminé. *La revue du praticien*; 54: 1210-1215.
- **Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC, (2010)**. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int J Cancer*; 127:2430-2445.
- **PasseronT, BallottiR, OrtonneJ.P, (2005)**. Mélanogénèse. *EMC-Dermatologie Cosmétologie* ; 2 :207–208.
- **Penel N et Bonnetterre J, (2003)**. Thérapie génique du mélanome : synthèse des études cliniques publiées. *La revue de médecine interne* ; 24 : 443-451.
- **Rakosy Z, Vizkeleti L,Ecsedi S, Voko Z , (2007)**. EGFR gene copy numberalterations in primary cutaneous malignant melanomas are associatet with poor prognosis. *Int. J. cancer*; 121, 1729-1737.
- **Ricardo A, Christina A, Sarah J, Susan M, (2008)**. California Medicaid Enrollment and Melanoma Stage at Diagnosis A Population Based Study. *Am J Prev Med*; 35(1):7-13.
- **Robert C, Schachter J, Long GV et al, (2015)**. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma: 78.
- **Scherer D, Kumar R, (2010)**. Genetics of pigmentation in skin cancer. *Mutat Res*; 705 (2): 141-153.
- **Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T et al,(2009)**.

Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. 4.

- **Stoitchkov K, Bricon T, (2000).** Marqueurs biologiques actuels de progression du mélanome cutané. *Biol Clin (Paris)*; 58(2):157-165.
- **ThompsonJF, ScolyerRA, KeffordRF, (2005).** Cutaneous melanoma. *Lancet* ; 365: 687-701.
- Topalian SL, Sznol M, Mc Dermott DF et al, (2014). Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*; 32 : 1020-1030.
- **Tsukamoto K, Jackson IJ, Urabe K, Montague PM, Hearing VJ, (1992).** «A second tyrosinase-related protein, TRP2, is a melanogenic enzyme termed DOPAchrome tautomerase». *EMBOJ*; 11: 519- 526.
- **Van Elsas A, Zerp SF, van der Flier S, (1996).** Relevance of ultra-violet induced NRas Oncogene point mutations in development of primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Pathol*; 149: 883-893.
- **Véronique Q ,Thierry L, Louis T, (2003).** Thérapies cellulaires vaccinales dans le mélanome. *Bull Cancer*; 90 (8-9): 722-733.
- **Whiteman DC, Whiteman AC and Green AC, (2001).** Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*; 12: 69-82.
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al, (2013). Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Eng J Med*; 369:122-133.
- **Zemel E, Loewenstein A, Lei B, Lazar M, Perlman I, (1995).** Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 36: 1875-1884.
- **Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R et al, (2003).** Pronostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin N Am* ; 83: 61-75.

RÉSUMÉS

Résumé

L'étude des cas de mélanome cutané colligés dans le service d'anatomopathologie au CHUC, nous a permis de définir les particularités épidémiologiques, cliniques et immunohistochimique du mélanome dans la région Constantine.

La population étudiée est composée de 35 patients, dont l'âge varie entre 24 et 80 ans, avec une moyenne de 56 ans. 40% des cas sont situés dans la tranche d'âge 61 à 70 ans et 51% sont de sexe masculin, avec un sex-ratio de 1.05.

Dans notre série, on note que le mélanome est localisé beaucoup plus au niveau de la plante du pied avec 37%, suivi par la fesse, la paupière et la main avec un pourcentage de 6% pour chaque localisation. La prédominance de la localisation au niveau de la plante du pied est attendue, car le type histologique le plus répondu est le mélanome acro-lentigineux. La localisation anatomique constitue un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome.

74% des patients ont une seule lésion cancéreuse au moment du diagnostic de morphologie ulcéreuse (29%).

Le mélanome acrolentigineux était le type anatomoclinique le plus fréquent, 40%, et l'indice de Breslow était supérieur à 4 mm chez 23% des cas.

Le premier traitement suite au diagnostic est l'exérèse chirurgicale. Elle permet également de confirmer le diagnostic de mélanome, de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser d'autres facteurs histopronostiques. Dans 80% des cas, la chirurgie suffit à enlever la tumeur et il n'y a ni métastases ni récurrences. Par contre, pour les cas métastatiques, la survie du patient est beaucoup plus faible.

La prévention du mélanome est basée surtout sur une réduction de l'exposition aux rayonnements ultraviolets avec une auto-éducation des patients à risque sur l'importance d'un auto-examen cutané à la recherche des lésions suspectes selon la règle ABCDE.

Le mauvais pronostic et la difficulté de prise en charge des mélanomes cutanés imposent un dépistage précoce.

Mots clés : mélanome cutané, indice de Breslow, mélanome acrolentigineux, immunohistochimie.

Abstract

The study of cases of cutaneous melanoma collected in the anatomopathology department at the CHUC, allowed us to define the epidemiological, clinical and immunohistochemical particularities of melanoma in the Constantine region.

The study population is composed of 35 patients, whose age varies between 24 and 80 years, with an average of 56 years. 40% of cases are located in the 61 to 70 age group and 51% are male, with a sex ratio of 1.05.

In our series, we note that the melanoma is located much more at the level of the sole of the foot with 37%, followed by the buttocks, the eyelid and the hand with a percentage of 6% for each location. The predominance of the localization at the level of the sole of the foot is expected, because the most common histological type is acro-lentiginous melanoma. Anatomical location is an important factor in evaluating the prognosis of melanoma.

74% of patients have a single cancerous lesion at the time of diagnosis of ulcerative morphology (29%).

Acrolentiginous melanoma was the most frequent anatomoclinical type, 40%, and the Breslow index was greater than 4 mm in 23% of cases.

The first treatment following diagnosis is surgical excision. It can also confirm the diagnosis of melanoma, determine the Breslow thickness and specify other histoprognostic factors. In 80% of cases, surgery is enough to remove the tumor and there are no metastases or recurrences. On the other hand, for metastatic cases, patient survival is much lower.

The prevention of melanoma is based above all on a reduction in exposure to ultraviolet radiation with self-education of patients at risk on the importance of a skin self-examination in search of suspicious lesions according to the ABCDE rule.

The poor prognosis and the difficulty of managing cutaneous melanoma require early detection.

Key words: cutaneous melanoma, Breslow index, acrolentiginous melanoma, immunohistochemistry.

الملخص

سمحت لنا دراسة حالات سرطان الجلد التي تم جمعها في قسم علم الأمراض التشريحي في مستشفى CHUC بتحديد الخصائص الوبائية والسريية والكيميائية المناعية لورم الميلانوما في منطقة قسنطينة. يتكون مجتمع الدراسة من 35 مريضاً ، تتراوح أعمارهم بين 24 و 80 عامًا ، بمتوسط 56 عامًا. تقع 40 ٪ من الحالات في الفئة العمرية 61 إلى 70 عامًا و 51 ٪ من الذكور ، مع نسبة رجال 1.05 نلاحظ في سلسلتنا أن الورم الميلانيني يتواجد أكثر بكثير على مستوى نعل القدم بنسبة 37 ٪ ، يليه الأرداف والجفن واليد بنسبة 6 ٪ لكل موقع. من المتوقع غلبة التوطن على مستوى نعل القدم ، لأن النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو الورم الميلانيني الحاد. الموقع التشريحي هو عامل مهم في تقييم تشخيص سرطان الجلد. 74 ٪ من المرضى لديهم آفة سرطانية واحدة في وقت تشخيص التشكل التفرحي (29 ٪). كان الورم الميلانيني اللاكرولي هو النوع التشريحي الأكثر شيوعاً ، 40 ٪ ، وكان مؤشر Breslow أكبر من 4 ملم في 23 ٪ من الحالات. العلاج الأول بعد التشخيص هو الاستئصال الجراحي. يمكنه أيضاً تأكيد تشخيص الورم الميلاني ، وتحديد سمك Breslow وتحديد عوامل تشخيص الأنسجة الأخرى. ي 80 ٪ من الحالات تكفي الجراحة لإزالة الورم ولا توجد نقائل أو تكرارات. من ناحية أخرى ، بالنسبة للحالات النقيلية ، فإن بقاء المريض أقل بكثير. تعتمد الوقاية من سرطان الجلد قبل كل شيء على تقليل التعرض للأشعة فوق البنفسجية مع التنقيف الذاتي للمرضى المعرضين للخطر على أهمية الفحص الذاتي للجلد بحثاً عن الآفات المشبوهة وفقاً لقاعدة ABCDE. يتطلب التشخيص السبيء وصعوبة إدارة الورم الميلانيني الجلدي الكشف المبكر.

الكلمات المفتاحية: الورم الميلانيني الجلدي ، مؤشر Breslow ، الورم الميلانيني الحاد ، الكيمياء الهيستولوجية المناعية.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : SAIDI SALIM saidi
EL WERIE mohmed lemine isselmou

Etude épidémiologique, descriptive et immunohistochimique du mélanome cutané

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

L'étude des cas de mélanome cutané colligés dans le service d'anatomopathologie au CHUC, nous a permis de définir les particularités épidémiologiques, cliniques et immunohistochimique du mélanome dans la région Constantine.

La population étudiée est composée de 35 patients, dont l'âge varie entre 24 et 80 ans, avec une moyenne de 56 ans. 40% des cas sont situés dans la tranche d'âge 61 à 70 ans et 51% sont de sexe masculin, avec un sex-ratio de 1.05.

Dans notre série, on note que le mélanome est localisé beaucoup plus au niveau de la plante du pied avec 37%, suivi par la fesse, la paupière et la main avec un pourcentage de 6% pour chaque localisation. La prédominance de la localisation au niveau de la plante du pied est attendue, car le type histologique le plus répondu est le mélanome acrolentigineux. La localisation anatomique constitue un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome.

74% des patients ont une seule lésion cancéreuse au moment du diagnostic de morphologie ulcéreuse (29%).

Le mélanome acrolentigineux était le type anatomo-clinique le plus fréquent, 40%, et l'indice de Breslow était supérieur à 4 mm chez 23% des cas.

Le premier traitement suite au diagnostic est l'exérèse chirurgicale. Elle permet également de confirmer le diagnostic de mélanome, de déterminer l'épaisseur de Breslow et de préciser d'autres facteurs histopronostiques. Dans 80% des cas, la chirurgie suffit à enlever la tumeur et il n'y a ni métastases ni récurrences. Par contre, pour les cas métastatiques, la survie du patient est beaucoup plus faible.

La prévention du mélanome est basée surtout sur une réduction de l'exposition aux rayonnements ultraviolets avec une auto-éducation des patients à risque sur l'importance d'un auto-examen cutané à la recherche des lésions suspectes selon la règle ABCDE.

Le mauvais pronostic et la difficulté de prise en charge des mélanomes cutanés imposent un dépistage précoce.

Mots-clés : mélanome cutané, indice de Breslow, mélanome acrolentigineux, immunohistochimie.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire d'anatomopathologie (Centre Hospitalo-Universitaire, Constantine 1).

Encadreur : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-Encadreur: SAOUD Maroua (Assistante- Centre Hospitalo-Universitaire, Constantine).

Examineur 1:TEBBANI Fethi (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2:ARIBI Boutheina (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).