



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Thèse de Doctorat

En vue de l'obtention du Doctorat d'Etudes en Sciences Médicales

Intitulée

*ETUDE ANATOMOCLINIQUE, FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES ET
PROFIL MOLECULAIRE DES MELANOMES CUTANES DANS LA
REGION DE CONSTANTINE*

Présentée publiquement

Par

Dr Meriem BOUKHENAF

Maitre-assistante en Anatomie et Cytologie Pathologiques

Directrice de thèse

Pr Leila BEDDAR

Faculté de médecine de Constantine

Membres du jury :

Pr Sabah BENSACI	Présidente du jury	Faculté de médecine de Constantine
Pr Nadir BOUSSOUF	Examinateur	Faculté de médecine de Constantine
Pr Wahiba OUAHIOUNE	Examinatrice	Faculté de médecine de Blida
Pr Ahmed Samaouel CHAHED	Examinateur	Faculté de médecine de Constantine
Pr Souad KETIT	Examinatrice	Faculté de médecine de Constantine

Soutenue publiquement le 03/07/2025

Année Universitaire 2024-2025

« Remerciements »

« You cannot separate passion from pathology any more than you can separate a person's spirit from his body »

Richard Selzer

*Avant tout, je rends grâce à **Dieu Tout-Puissant**, source de toute sagesse et de toute force. C'est par Sa volonté, Son aide et Sa guidance que ce travail a pu être accompli. Il m'a accordé la patience dans l'épreuve, la persévérance dans l'effort, et la sérénité face aux difficultés. Sans Sa faveur, rien de tout cela n'aurait été possible.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Madame le Professeur Leïla Beddar**, ma directrice de thèse, pour son encadrement bienveillant et rigoureux. Son expertise, sa disponibilité et ses conseils avisés ont été essentiels à l'aboutissement de cette recherche. Son exigence scientifique m'a permis de progresser tout au long de cette étude, et je lui suis reconnaissante pour la confiance qu'elle m'a accordée.*

*Je remercie chaleureusement **Madame le Professeur Sabah Bensaci**, présidente du jury, qui a été bien plus qu'une enseignante, un véritable mentor durant mes années de résidanat. Son accompagnement, son engagement et son exigence académique ont enrichi mon apprentissage et façonné mon parcours. Son soutien et ses encouragements ont été une source précieuse d'inspiration dans mon évolution en tant que pathologiste.*

*Je suis également reconnaissante envers **Monsieur le Professeur Nadir Boussof**, dont les conseils éclairés et le soutien précieux ont joué un rôle déterminant dans l'avancement de cette recherche. Son expertise et sa disponibilité m'ont permis d'affiner mon travail et de mettre en valeur les résultats de mon étude avec plus de clarté et de rigueur.*

*J'exprime également toute ma reconnaissance à **Madame le Professeur Wahiba Ouahioune**, dont l'expérience et la générosité intellectuelle m'ont profondément marquée. Grâce à elle, j'ai bénéficié d'un partage de savoir et d'une vision enrichissante de la discipline, qui ont nourri ma réflexion et renforcé ma rigueur scientifique.*

*Enfin, je remercie vivement **Monsieur le Professeur Ahmed Samaouel Chahed** dont la générosité et la bienveillance m'ont grandement facilité l'accès à son service. Son accueil chaleureux et sa disponibilité m'ont permis d'évoluer dans un environnement propice à la recherche. Grâce à son soutien, j'ai disposé des ressources nécessaires à la réalisation de ce travail dans des conditions optimales.*

Je tiens aussi à remercier **Madame le Professeur Souad Ketit**, dont le soutien indéfectible et les encouragements constants ont été une véritable source de motivation. Son écoute attentive, sa bienveillance et ses conseils avisés m'ont permis de surmonter les difficultés avec plus de confiance et de sérénité. Son accompagnement a joué un rôle essentiel dans l'aboutissement de cette thèse, et je lui en suis profondément reconnaissante.

À la mémoire du **Professeur Hamouda Achour**, un homme d'une grande sagesse, un pédagogue exemplaire et un protecteur bienveillant. Son enseignement, sa bienveillance et son engagement envers ses élèves ont profondément marqué mon parcours. Il a su transmettre bien plus qu'un savoir médical : des valeurs humaines et une éthique qui continueront de m'accompagner tout au long de ma carrière.

Que son souvenir reste vivant à travers ceux qu'il a formés.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à **Madame le Professeur Karima Benahsene** et **Madame le Professeur Souad Hamdouche**, avec qui j'ai eu le privilège de travailler. Leur bienveillance, leur esprit de collaboration et leurs précieux échanges ont enrichi mon parcours et contribué à la qualité de ce travail.

Au **Dr Yasmîna Boukhenaf**, Je tiens à te témoigner toute ma gratitude pour ton aide précieuse, tes encouragements et ta confiance inébranlable en moi. Ton soutien, tant sur le plan personnel que professionnel, a été une source de motivation et de réconfort tout au long de ce parcours exigeant.

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir guidé et encouragé avec bienveillance. Cette thèse est aussi, en partie, le fruit de ton soutien.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au **Pr Soumia Tehami** pour son aide précieuse, ses encouragements constants et ses précieux conseils. Son soutien et ses mots inspirants m'ont appris à persévérer et à ne jamais baisser les bras.

Au **Dr Loucif Asma**, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour ton aide précieuse et ton soutien indéfectible tout au long de l'élaboration de cette thèse. Ton écoute, tes encouragements et ta bienveillance ont été une source précieuse de motivation dans cette aventure exigeante. Merci d'avoir été présente dans les moments de doute comme dans ceux de réussite. Ton amitié et ton soutien ont été d'un grand réconfort, et je mesure pleinement la chance d'avoir une amie et une sœur comme toi.

Au **Dr Fares Sana**, Je tiens à te remercier sincèrement pour ton aide précieuse et ton soutien tout au long de ce travail. Ta bienveillance et ta disponibilité ont été d'une grande valeur dans cette étape importante.

Merci pour tes conseils, ton encouragement et ta générosité. Ton soutien a contribué, à sa manière, à l'aboutissement de cette thèse.

*Je tiens également à remercier mon amie et consœur, **Dr Bali, Ilhem** pour son aide précieuse, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail. Sa bienveillance et sa générosité ont été d'un grand appui dans cette aventure.*

*Un grand merci à mon amie et consœur, **Dr Benabaddou Karima**, pour son aide précieuse et son soutien. Avec toute ma reconnaissance.*

*Je tiens à remercier ma consœur et amie, **Dr Bensegueni Afifa** pour sa gentillesse, son soutien. Son encouragement inestimable m'a aidé à avancer avec sérénité dans ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au **Pr Mansouri** pour ses conseils avisés et sa bienveillance constante tout au long de ce travail.*

*A **Mesdames Nora, Sara, Safia et Sara** Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour votre patience, votre aide précieuse et votre professionnalisme tout au long de ce travail. Votre rigueur, votre disponibilité et votre engagement ont grandement contribué à la réalisation de cette thèse. Merci pour votre soutien et votre précieuse collaboration.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude particulière au **Pr Cheddadi**, au **Dr Abdelmoumen** et au **Dr Kelkoul** pour leur précieuse contribution à ce travail. Leur aide a été d'une grande importance dans la réalisation de cette étude.*

*Je souhaite adresser un remerciement particulier au **Dr Sahli**, **Dr Zaïdi** et au **Dr Smaïli** pour leur aide précieuse et leur soutien tout au long de ce travail.*

*Un grand merci à mes collègues et ami(es) **Dr Tachour.S.H**, **Dr Bouldjenib.F**, **Dr Nezzar.S**, **Dr Hamouda.M**, **Dr Azebaoui.I**, **Dr Ferradji.M**, **Magri.K**, **Dr Saoud.M**, **Dr Zaarour.M**, **Dr Aouissat.F**; pour leur encouragement.*

Je tiens à exprimer ma gratitude à toute l'équipe médicale, paramédicale ainsi qu'au secrétariat pour leur soutien, leur disponibilité et leur professionnalisme. Leur précieuse collaboration a grandement facilité la réalisation de ce travail.

Je remercie également qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Que ce soit par leur soutien, leurs conseils, ou leurs encouragements, leur aide m'a été précieuse. À ceux que j'ai pu oublier de mentionner nommément, soyez assurés de toute ma gratitude.

« Dédicaces »

Ce travail est le fruit de nombreuses expériences, d'apprentissages et de rencontres qui ont enrichi mon parcours. Qu'il soit le témoignage de mon engagement et de ma passion.

À la mémoire de mon très cher père, dont l'absence se fait ressentir à chaque instant. Son amour, ses conseils et sa bienveillance m'accompagnent encore, et ce travail est aussi le fruit de tout ce qu'il m'a transmis. Qu'il soit fier de moi, comme je le suis d'avoir été son enfant.

À ma douce et tendre maman, qui a toujours été mon refuge et ma plus grande source de force. Par ton amour inconditionnel, tes sacrifices silencieux et ton soutien indéfectible, tu as illuminé mon chemin et nourri chacun de mes pas. Cette réussite est autant la tienne que la mienne, car sans toi, rien n'aurait été possible. Avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance.

À mon très cher mari Karim, Merci pour ton amour, ta patience et ta générosité sans limites. Tes encouragements, surtout dans les moments de découragement, ont été ma plus grande force. Tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais, et ton soutien indéfectible a rendu cette aventure possible. Avec tout mon amour et ma profonde gratitude.

À ma chère sœur Semouni, mon pilier, mon repère inébranlable.

Ton soutien, ton amour et ta présence ont été une force précieuse tout au long de ce parcours. Merci d'avoir toujours été là, dans les moments de doute comme dans les instants de joie. Cette réussite est aussi la tienne.

Avec toute mon affection et ma gratitude infinie.

À mon cher frère Mehdi,

Ton soutien, ta bienveillance et ta présence ont été d'une grande importance pour moi. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé tout au long de ce parcours.

Avec toute mon affection et ma gratitude.

À mon trésor, mon bébé, l'amour de ma vie, Rassim

Tu es ma plus belle raison d'avancer, ma source inépuisable de joie et de motivation. Chaque sourire, chaque regard rempli d'innocence et d'amour me donne la force de persévérer. Ce travail est aussi pour toi, mon fils, avec tout mon amour.

À mes chères nièces Fella, Lina et mon cher neveu Anis,

Mes adorables trésors, vous êtes une source infinie de joie et d'inspiration dans ma vie. Votre amour et votre énergie illuminent mon quotidien. Que ce travail soit aussi un témoignage de toute la fierté et l'affection que votre Pita ressent pour vous.

À ma seconde maman, ma chère tante Rahma,

Ton amour, ta bienveillance et ton soutien infailible ont toujours été une source de réconfort et de force pour moi ton bébé. Merci pour tout ce que tu as fait et continues de faire. Ce travail t'est dédié avec toute ma reconnaissance et mon affection.

À mes chers oncles Kamel, Youcef et Mourad,

Votre bienveillance, votre soutien et votre affection ont toujours été une source de réconfort et de force pour moi. Merci pour votre présence précieuse et votre amour inconditionnel. Ce travail vous est dédié avec toute ma gratitude et mon affection.

À ma chère grand-mère Zohra,

Ton amour, ta sagesse et ta tendresse ont marqué ma vie d'une empreinte indélébile. Tu as toujours été une source de réconfort et d'inspiration pour moi. Ce travail est aussi le fruit des valeurs que tu m'as transmises.

À mes oncles et tantes ,

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour votre présence bienveillante, votre affection constante et votre soutien silencieux mais précieux tout au long de mon parcours.

À mes cousins et cousines,

Pour les liens d'enfance, les souvenirs partagés et le soutien discret qui m'a accompagné sur ce chemin.

À ma belle-famille,

En reconnaissance pour votre accueil, votre bienveillance et votre soutien tout au long de cette aventure.

À mes amies Moufida, Imène et Ourida,

Pour votre amitié sincère, votre écoute fidèle et vos encouragements constants, qui ont illuminé ce parcours et allégé bien des épreuves.

À tous les membres de ma famille,

Pour votre amour, votre présence et votre soutien indéfectible, qui ont été une source précieuse de force et d'inspiration tout au long de ce parcours.

Sommaire

I	Introduction -problématique	1
I.1	Introduction.....	1
I.2	Problématique	2
I.3	Le but de notre étude :	4
I.3.1	Objectif principal :	4
I.3.2	Objectifs secondaires :	4
II	Revue de la littérature	5
II.1	Introduction.....	5
II.2	Épidémiologie descriptive du mélanome cutané	5
II.3	Épidémiologie analytique du mélanome cutané	8
II.3.1	Facteurs de risque.....	8
II.3.1.1	Facteurs de risque environnementaux.....	9
II.3.1.2	Facteurs de risque personnels	10
II.3.1.3	Facteurs de risque génétiques	13
II.4	Diagnostic clinique des mélanomes cutanés	17
II.4.1	Critères cliniques d'évaluation des lésions pigmentées.....	17
II.4.2	Apport de la dermoscopie	18
II.5	Classification des mélanomes cutanés	19
II.5.1	Histologie et immunohistochimie de la peau normale	19
II.5.2	Classification multidimensionnelle des voies du mélanome OMS 2023	20
II.5.2.1	La voie I (pathway I) Low-CSD Melanoma (SSM) :	21
II.5.2.2	La voie II (pathway II) high-CSD, lentigo maligna melanoma	23
II.5.2.3	La voie III (pathway III) Mélanome desmoplastique	25
II.5.2.4	La voie IV (pathway IV) Mélanome spitzoïde	27
II.5.2.5	La voie V (pathway V) Mélanome acral	29
II.5.2.6	La voie VI (pathway VI) Mélanome muqueux.....	31
II.5.2.7	La voie VII (pathway VII) Mélanome développé sur nævus congénital... 33	
II.5.2.8	La voie VIII (pathway VIII) Mélanome développé sur nævus bleu.....	34
II.5.2.9	La voie IX (pathway IX) Mélanome nodulaire.....	36
II.5.3	Facteurs histopronostiques du mélanome cutané	38
II.5.3.1	Types histologiques	38
II.5.3.2	Épaisseur tumorale selon Breslow	38

II.5.3.3	Niveau de Clark	39
II.5.3.4	Ulcération.....	40
II.5.3.5	Index mitotique	41
II.5.3.6	Lymphocytes intra-tumoraux (TILs)	42
II.5.3.7	Phase de croissance radiale (horizontale) et verticale.....	43
II.5.3.8	Emboles vasculaires (invasion vasculaire)	44
II.5.3.9	Engainements périnerveux (Neurotropisme)	44
II.5.3.10	Régression.....	45
II.5.3.11	Microsatellites.....	46
II.5.3.12	Métastases ganglionnaires régionales	47
II.5.3.13	Effraction capsulaire ganglionnaire (extension extraganglionnaire)	48
II.6	Traitements du Mélanome	49
II.6.1.	Chirurgie	49
II.6.2.	Immunothérapie	50
II.6.3.	Thérapies ciblées.....	50
II.6.4.	Thérapies combinées et approches innovantes	50
II.6.5.	Radiothérapie	51
II.6.6.	Chimiothérapie.....	51
III	Matériels & Méthodes.....	52
III.1	Protocole de l'étude	52
III.1.1	Type, lieu et durée de l'étude	52
III.1.2	Population étudiée	52
III.1.3	La taille de l'échantillon.....	52
III.1.4	Critères d'inclusions	53
III.1.5	Critères de non inclusion	53
III.1.6	Aspects éthiques, autorisation et conflit d'intérêts.....	53
III.2	Matériel	54
III.2.1	Sources de prélèvements :	54
III.3	Méthodes.....	55
III.3.1	Saisie, analyse et critères de jugement	55
III.3.1.1	Méthodes statistiques :	55
III.3.1.2	Recherche bibliographique	56
III.3.1.3	Gestion des références bibliographiques	56
III.4	Étude anatomopathologique.....	56
III.4.1	Etude macroscopique	56

III.4.1.1	Généralités	56
III.4.1.2	Manipulation préliminaire	57
III.4.1.3	Prise en charge macroscopique	57
III.4.2	Étude microscopique	64
III.4.3	Étude immunohistochimique.....	64
III.4.3.1	Rappel sur les gènes cibles de l'étude immunohistochimique.....	64
III.4.3.2	Avantages et inconvénients de l'immunohistochimie	66
III.4.3.3	Règles techniques	67
III.4.3.4	Technique automatisée de l'évaluation des anticorps	68
III.4.3.5	Clones utilisés	69
III.4.3.6	Règles d'interprétation.....	70
IV	Résultats	74
IV.1	Répartition des mélanomes cutanés selon l'année du prélèvement	74
IV.2	Répartition des prélèvements selon l'établissement d'origine.....	74
IV.3	Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe.....	75
IV.4	Répartition des mélanomes cutanés selon l'âge.....	76
IV.5	Analyse croisée en fonction du sexe et des tranches d'âge	77
IV.6	Répartition selon la nature du prélèvement	77
IV.7	Répartition du mélanome cutané selon le siège	78
IV.8	Répartition des mélanomes cutanés selon le type histologique	81
IV.9	Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et le type histologique	83
IV.10	Répartition selon le sexe, le siège anatomique et le type histologique	84
IV.11	Répartition des mélanomes cutanés selon l'indice de Breslow	85
IV.12	Epaisseur tumorale en fonction du sexe dans les mélanomes cutanés.....	86
IV.13	Epaisseur tumorale et sous types histologiques des mélanomes cutanés.....	86
IV.14	Répartition selon le niveau de Clark	87
IV.15	Relation épaisseur tumorale et niveau d'invasion des mélanomes cutanés	87
IV.16	Répartition des mélanomes selon la présence ou l'absence d'ulcération	88
IV.17	Relation entre le type histologique et l'ulcération dans les mélanomes cutanés	88
IV.18	Relation entre ulcération et épaisseur tumorale des mélanomes cutanés.....	89
IV.19	Répartition des mélanomes selon les signes de régression	90

IV.20	Répartition des mélanomes selon l'index mitotique	91
IV.21	Répartition des mélanomes selon la proportion de TILs	92
IV.22	Relation entre présence de TILs et signes de régression	93
IV.23	Répartition selon la présence d'embolies vasculaires tumoraux.....	94
IV.24	Relation entre la présence d'embolies vasculaires tumoraux et l'épaisseur tumorale des mélanomes cutanés.....	95
IV.25	Répartition des mélanomes selon la présence des engainements péri-nerveux ..	95
IV.26	Répartition des mélanomes cutanés selon l'état des marges chirurgicales	96
IV.27	Répartition selon la présence d'élastose solaire.....	97
IV.28	Répartition selon le stade pT.....	97
IV.29	Relation stades pT des mélanomes cutanés et tranches d'âge	98
IV.30	Relation stades pT et types histologiques des mélanomes cutanés.....	99
IV.31	Fréquence des métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés	99
IV.32	Relation entre ulcération et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés.....	100
IV.33	Relation épaisseur tumorale et métastases ganglionnaires	100
IV.34	Association entre sous-type histologique et la présence de métastases ganglionnaires	101
IV.35	Fréquence des métastases à distance des mélanomes cutanés	102
IV.36	Répartition des métastases à distance selon leurs localisations	102
IV.37	Relation entre ulcération et survenue de métastases à distances	104
IV.38	Relation entre sous types histologiques et métastases à distance	105
IV.39	Répartition des métastases à distance de mélanomes cutanés selon l'épaisseur tumorale	105
IV.40	Relation entre index mitotique et métastases à distance des mélanomes	106
IV.41	Répartition des mélanomes cutanés selon le statut BRAF V600 E	106
IV.42	Répartition des types histologique selon le statut BRAF V600E	107
IV.43	Corrélation entre statut BRAF et métastases ganglionnaires.....	108
IV.44	Corrélation entre statut BRAFV600E et métastases à distance	108

IV.45	Répartition selon le statut c-kit	109
IV.46	Répartition des types histologique selon le statut c-kit.....	109
IV.47	Corrélation entre le statut c-kit et la dissémination ganglionnaire.....	110
IV.48	Corrélation entre le statut c-kit et la dissémination métastatique à distance	111
IV.49	Corrélation entre le statut BRAF et c-kit	111
IV.50	Analyse multivariée des facteurs histopathologiques associés aux statuts BRAF V600E et c-kit dans le mélanome cutané.....	113
V	Discussion.....	116
V.1	Répartition des prélèvements selon l'année.....	116
V.2	Répartition du mélanome cutané selon le sexe	116
V.3	Répartition des mélanomes cutanés selon l'âge.....	117
V.4	Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et les tranches d'âge	118
V.5	Siège de la lésion	119
V.6	Répartition des types histologiques	121
V.7	Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et le siège anatomique	122
V.8	Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et les types histologiques....	124
V.9	Etude de l'épaisseur tumorale	125
V.10	Répartition des mélanomes en fonction du sexe et de l'épaisseur tumorale....	126
V.11	Distribution des sous-types histologiques de mélanomes cutanés en fonction de l'épaisseur tumorale	127
V.12	Etude du niveau d'invasion tumorale.....	129
V.13	Relation épaisseur tumorale et niveau d'invasion des mélanomes cutanés.....	130
V.14	Ulcération.....	131
V.15	Répartition des sous-types histologiques du mélanome cutané en fonction de la présence ou de l'absence d'une ulcération épidermique.....	132
V.16	Répartition des mélanomes cutanés selon l'ulcération épidermique et l'épaisseur tumorale	133
V.17	Répartition des mélanomes cutanés selon les signes de régression	134
V.18	Appréciation des TILs selon les séries.....	135

V.19	Relation des lymphocytes intratumoraux dans les mélanomes cutanés et la régression tumorale	136
V.20	Variation de l'index mitotique selon les séries	137
V.21	Fréquence des embolies vasculaires tumorales	137
V.22	Relation entre l'épaisseur tumorale et les embolies vasculaires dans les mélanomes cutanés.....	138
V.23	Fréquence des engainements péri nerveux dans les mélanomes cutanés.....	139
V.24	Fréquence de l'élastose	140
V.25	État des marges chirurgicales.....	141
V.26	Répartition selon le Stade pT	141
V.27	Corrélation stade pT et tranches d'âge.....	142
V.28	Répartition des types histologiques selon le stade (pT).....	143
V.29	Métastases ganglionnaires	145
V.30	Relation ulcération et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés	145
V.31	Relation épaisseur tumorale et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés.....	146
V.32	Fréquence des métastases ganglionnaires selon les sous-types histologiques du mélanome cutané.....	147
V.33	Métastases à distance	148
V.34	Fréquence des métastases à distance selon les sous types histologiques des mélanomes cutanés	148
V.35	Relation ulcération et métastases à distance des mélanomes cutanés.....	149
V.36	Fréquence des métastases à distance selon l'épaisseur tumorale.....	150
V.37	Fréquence des métastases à distance selon l'index mitotique.....	151
V.38	Répartition selon le statut BRAF V600E.....	152
V.39	Répartition des sous types histologiques selon le statut BRAF	154
V.40	Relation entre le statut BRAFV600E et les métastases ganglionnaires.....	155
V.41	Relation entre le statut BRAFV600E et les métastases à distance	156
V.42	Répartition des mélanomes selon le statut c-kit (CD117)	157

V.43	Répartition des sous types du mélanome cutané selon le statut c-kit	158
V.44	Relation entre statut c-kit et métastases ganglionnaires.....	159
V.45	Relation entre statut c-kit et métastases à distance	159
V.46	Association entre statut BRAF V600E et c-kit	160
V.47	Analyse multivariée des facteurs histopathologiques associés aux mutations <i>BRAF</i> V600E et c-kit	162
V.48	Limites de l'étude	164
VI	Conclusion et perspective.....	166
VI.1	Conclusion	166
VI.2	Perspectives.....	167

Liste des figures

Figure 1: Incidence standardisée du mélanome selon l'âge dans le monde (Globocan 2022).....	6
Figure 2: Taux de mortalité standardisé selon l'âge dans le monde (Globocan 2022).....	7
Figure 3: Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge en Afrique	7
Figure 4 : Les voies physiologiques des gènes liées au mélanome héréditaire.....	16
Figure 5 : Les huit critères cliniques utilisés pour la détection précoce du mélanome cutané.....	18
Figure 6 : grading de l'élastose solaire	21
Figure 7: Mélanome SSM avec croissance radiale et verticale.....	23
Figure 8: Lentigo malin in situ sur une peau avec d'importants dommages actiniques	25
Figure 9: Mélanome desmoplastique (A) Gx4 (B) Gx20	27
Figure 10: Mélanome spitzoïde (A) Gx10 (B) avec une figure mitotique Gx20	29
Figure 11: Mélanome acrolentigineux (A) in situ Gx20 (B) Gx10 (C)	31
Figure 12: Mélanome de la cavité nasale (A) Gx4 (B) Gx20	33
Figure 13: Mélanome sur nævus bleu (A) G x4 (B) G x20	36
Figure 14: Mélanome nodulaire	37
Figure 15 : Mesure de l'épaisseur de la tumeur (épaisseur selon Breslow)	39
Figure 16 : (a) Niveau II de Clark (Gx10) (b) Niveau V (G x4) coloration H&E.....	40
Figure 17: ulcération de l'épiderme (GX10) coloration H&E.	41
Figure 18 : Figures mitotiques	42
Figure 19 : Différents infiltrats lymphocytaires intra et péri-tumoraux.	43
Figure 20 : Embole vasculaire tumoral	44
Figure 21 : Engainements périnerveux (Gx40)	45
Figure 22: Mélanome in situ avec régression tumorale partielle	46
Figure 23: Microsatellite au contact de la marge chirurgicale latérale	47
Figure 24 : Métastase ganglionnaire d'un mélanome (G x10) coloration H&E.	48
Figure 25 : Effraction capsulaire avec envahissement du tissu musculaire (Gx10)	49
Figure 26: Organigramme du matériel utilisé	53
Figure 27: Etapes de la prise en charge macroscopique d'une pièce d'exérèse cutanée.....	57
Figure 28: Technique de coupes des extrémités.....	58
Figure 29 : Mise en cassettes des extrémités.....	58
Figure 30 : Appréciation de l'épaisseur de la tumeur	59
Figure 31: Prélèvements multiples de la tumeur.....	60
Figure 32 : Ganglions du curage avec métastase visible macroscopiquement.....	62
Figure 33: Coupe au microtome des blocs en paraffine.....	63
Figure 34 : La voie MAPK	65

Figure 35 : Automate Bond Max pour technique immunohistochimique.....	68
Figure 36 : Carcinome papillaire de la thyroïde témoin externe de l'anticorps anti	70
Figure 37 : Les mélanocytes témoins internes du c-kit (Gx 20).	71
Figure 38 : Scores du marquage du BRAF V 600E dans un mélanome cutané.....	72
Figure 39: Marquage cytoplasmique des cellules tumorales au c-kit (CD117) (G x20).....	73
Figure 40 : Répartition des cas de mélanomes selon l'année du prélèvement.	74
Figure 41 : Répartition des mélanomes cutanés selon les établissements d'origine.	74
Figure 42: Répartition du mélanome selon le sexe.	76
Figure 43 : Répartition du mélanome selon la nature du prélèvement.....	78
Figure 44: Mélanome de siège acral	79
Figure 45: Mélanome de siège acral	79
Figure 46: Mélanomes temporal et rétro-auriculaire	80
Figure 47: Mélanome de la verge avec volumineuse adénopathie inguinale.....	80
Figure 48: Mélanome à extension superficielle (SSM) (Gx10)H&E.....	81
Figure 49: Mélanome acro-lentigineux (Gx10) H&E.	82
Figure 50: Mélanome nodulaire (Gx 4) H&E.	82
Figure 51: Lentigo Malin (G x 10 et x 40) H&E.	83
Figure 52 : Répartiton des mélanomes selon le niveau d'invasion (niveau de Clark).	87
Figure 53 : Foyer de régression (G x10) H&E.....	90
Figure 54: Mitose (G x20) H&E.	91
Figure 55: Mitoses (G x40) H&E.....	92
Figure 56: Lymphocytes intra-tumoraux (grossissement x40) H&E.	93
Figure 57 : Embolie tumorale (G x10).....	94
Figure 58: Immunomarquage au CD117(ckit)(GX10).....	94
Figure 59: Engainements péri nerveux (GX10 H&E).....	96
Figure 60: Engainements péri nerveux cd117(GX10).....	96
Figure 61: Elastose solaire (grossissement x10) H&E.....	97
Figure 62: Répartition des métastases à distance selon leur localisation.	102
Figure 63 : Métastase cérébrale d'un mélanome (grossissement x10) H&E.....	103
Figure 64 : Marquage des cellules tumorales metastatiques par le HMB45(Cerveau) (Gx4).....	103
Figure 65 : Marquage des cellules tumorales métastatiques par le Melan A (Cerveau) (Gx4)...	104
Figure 66: Analyse comparative de la répartition du mélanome par âge et sexe selon les séries. .	118
Figure 67: Répartition des mélanomes cutanés selon le stade pT.....	142
Figure 68: Répartition des stades pT par tranches d'âge.	142
Figure 69: Répartition des sous types histologiques selon le stade pT.	144
Figure 70: Realtion ulcération et métastases à distance.	149
Figure 71: Relation index mitotique et métastases à distance	151

Figure 72: Relation entre statute c-kit et métastases ganglionnaires..... 159

Figure 73:Relation entre statute c-kit et métastases à distance. 159

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition des mélanomes cutanés selon le service d'origine au CHUC.	75
Tableau 2 : Répartition du Mélanome cutané en fonction de l'âge.	76
Tableau 3: Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.	77
Tableau 4 : Répartition des mélanomes cutanés selon le siège anatomique.	78
Tableau 5: Répartition des mélanomes selon le type histologique.	81
Tableau 6 : Répartition des types histologiques selon le sexe.	83
Tableau 7: Répartition des mélanomes selon le sexe, le siège anatomique et le type histologique.	84
Tableau 8 : Répartition des mélanomes cutanés selon l'épaisseur tumorale	85
Tableau 9 : Répartition de l'épaisseur tumorale selon le sexe.	86
Tableau 10 : Répartition des types histologiques selon l'épaisseur tumorale.	86
Tableau 11: Relation entre épaisseur tumorale et niveau d'invasion.	88
Tableau 12: Répartition selon la présence d'ulcération.	88
Tableau 13: Répartition des sous- types histologiques selon la présence d'ulcération.	89
Tableau 14: Relation entre ulcération et épaisseur tumorale.	89
Tableau 15: Répartition selon la présence de signes de régression.	90
Tableau 16: Répartition des mélanomes selon l'index mitotique.	91
Tableau 17: Répartition des cas selon la proportion des lymphocytes intra tumoraux (TILs).	92
Tableau 18: Relation entre la présence de lymphocytes intra-tumoraux et régression.	93
Tableau 19: Répartition selon la présence d'embolies tumorales.	94
Tableau 20: Relation entre épaisseur tumorale et présence d'embolies tumorales.	95
Tableau 21: Répartition des prélèvements selon la présence d'engainements péri nerveux.	95
Tableau 22: Répartition selon l'état des marges chirurgicales.	96
Tableau 23: Répartition des mélanomes selon la présence d'élastose solaire.	97
Tableau 24: Répartition des mélanome selon le stade pT.	98
Tableau 25: Corrélation entre stade pT et tranches d'âge.	98
Tableau 26: Corrélation stade pT et sous-type histologique.	99
Tableau 27: Répartition des mélanomes selon la présence de métastases ganglionnaires.	99
Tableau 28: Relation entre ulcération et métastases ganglionnaires.	100
Tableau 29: Relation épaisseur tumorale –métastases ganglionnaires.	101
Tableau 30: Répartition des sous types histologique selon la présence de métastases ganglionnaires.	101
Tableau 31: Répartition des mélanomes selon la présence des métastases à distance.	102
Tableau 32: Relation entre ulcération et survenue de métastases à distance.	104
Tableau 33: Corrélation entre sous types histologiques et métastases à distance.	105
Tableau 34: Relation entre métastases à distance et épaisseur tumorale	105

Tableau 35: Relation entre index mitotique et métastases à distance des mélanomes cutanés.....	106
Tableau 36: Evaluation de la positivité du BRAF selon l'intensité du marquage.	106
Tableau 37: Répartition selon le statut BRAF V600E.....	107
Tableau 38: Répartition des types histologiques selon la positivité au BRAFV600E.	107
Tableau 39: Corrélation entre le statut BRAF et la survenue de métastases ganglionnaires.	108
Tableau 40: Corrélation entre statut mutationnel BRAF et métastases à distance.....	108
Tableau 41: Répartition selon le degré de positivité du c-kit.	109
Tableau 42: Répartition selon le statut C kit.....	109
Tableau 43: Répartition des sous-type histologique selon le statut mutationnel c-kit.....	110
Tableau 44: Relation entre le statut c-kit et la présence de métastases ganglionnaires.	110
Tableau 45: Relation entre statut c-kit et dissémination métastatique à distance.	111
Tableau 46: Corrélation entre les statuts BRAF et c-kit.	111
Tableau 47 : Association entre le statut BRAF V600E et divers paramètres histopronostiques. .	113
Tableau 48 : Association entre le statut c-kit et divers paramètres histopronostiques.....	114
Tableau 49: Sex-Ratio selon différentes régions géographiques.	116
Tableau 50 : La moyenne d'âge des patients selon les régions géographiques.	117
Tableau 51: Les localisations anatomiques les plus fréquentes selon les régions géographiques.	120
Tableau 52: Les types histologiques les plus fréquents selon les séries.	121
Tableau 53 : Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et le siège anatomique.	122
Tableau 54 : Répartition des sous-types histologiques de mélanome cutané selon le sexe.	124
Tableau 55 : Variation de l'épaisseur tumorale selon les séries.	125
Tableau 56 : Répartition des mélanomes cutanés en fonction du sexe et de l'épaisseur tumorale.	126
Tableau 57: Répartition des sous-types histologiques de mélanome selon l'épaisseur tumorale. .	127
Tableau 58: Comparaison du niveau d'invasion tumorale entre les différentes séries.	129
Tableau 59: Distribution des niveaux de Clark selon l'épaisseur tumorale.....	130
Tableau 60: Analyse comparative de la présence d'ulcération dans plusieurs séries.	132
Tableau 61: Statut de l'ulcération épidermique selon le sous-type histologique du mélanome ...	132
Tableau 62: Fréquence de l'ulcération épidermique selon l'épaisseur tumorale.	133
Tableau 63: Comparaison de la régression tumorale des mélanomes dans différentes séries	135
Tableau 64: Appréciation de la présence des lymphocytes intra-tumoraux entre les séries.....	135
Tableau 65: Association entre la régression tumorale et la présence de TILs.	136
Tableau 66 : Index mitotique entre les séries.....	137
Tableau 67: Comparaison de la fréquence des embolus tumoraux dans différentes séries.....	137
Tableau 68: Fréquence des embolus selon l'épaisseur tumorale dans les mélanomes cutanés.....	139
Tableau 69 : Analyse comparative des engainements péri nerveux dans plusieurs études.....	139
Tableau 70 : Fréquence de l'élastose solaire dans les mélanomes cutanés.....	140
Tableau 71: Répartition selon l'état des marges chirurgicales selon différentes séries d'étude. ...	141

Tableau 72: Évaluation comparative des métastases ganglionnaires dans le mélanome cutané ..	145
Tableau 73 : Lien entre ulcération et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés. ...	145
Tableau 74: Fréquence des métastases ganglionnaires selon l'épaisseur tumorale dans les mélanomes cutanés	146
Tableau 75: Fréquence des métastases ganglionnaires selon le sous-type histologique des mélanomes cutanés.	147
Tableau 76: Fréquence des métastases à distance.....	148
Tableau 77: Répartition des métastases à distance selon le sous-type histologique.	149
Tableau 78: Fréquence des métastases à distance selon l'épaisseur tumorale.	150
Tableau 79: Statut BRAFV600E des dans différentes séries.....	152
Tableau 80: Répartition des types histologique selon le statut BRAF	154
Tableau 81: Relation statut BRAFV600E et métastases ganglionnaires.	155
Tableau 82: Relation statut BRAFV600E et métastases à distance.	156
Tableau 83: Répartition des cas selon le statut c-kit.....	157
Tableau 84: Répartition des types histopathologiques selon le statut c-kit:	158

Liste des abréviations

ACD/TERF2IP :	Adrenocortical Dysplasia Homolog/ <i>TERF2 Interacting protein</i>
ACE :	Antigène carcino-embryonnaire
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AJCC :	American Joint Committee on Cancer
ASIP :	Agouti Signaling Protein
ASIR /ASR:	Age-Standardized Incidence Rate/ Age-Standardized Rate
BAP1 :	<i>BRCA1-Associated Protein 1</i>
BerEP4 :	Epithelium-Binding Protein
BRAF :	<i>v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
BRCA1 :	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i>
BRCA2 :	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 2</i>
CAM5.2 :	Cytoskeletal Associated Marker 5.2
CD :	Cluster of Differentiation
CD117 :	Cluster of Differentiation 117
CDK4 :	<i>Cyclin-Dependent Kinase 4</i>
CDKN2A :	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CK :	Cytokeratin
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CSD :	Cumulative Solar Damage
EHS :	Etablissement hospitalier spécialisé
EC :	Effraction Capsulaire
EMA :	Epithelial Membrane Antigen
FAMMS :	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome
GCMN :	Giant Congenital Melanocytic Nevus
GLOBOCAN :	Global Cancer Observatory
GLS :	Ganglions lymphatiques sentinelles
GNA11 :	<i>G Protein Subunit Alpha 11</i>

GNAQ :	<i>G Protein Subunit Alpha Q</i>
G X:	Grossissement X
HBOC :	Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome
H&E :	Hématoxyline-éosine
HMB45 :	Human Melanoma Black 45
HMRUC :	Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
IARC :	International Agency for Research on Cancer
IHC :	Immunohistochimie
ILV :	Invasion lymphovasculaire
ITK :	Inhibiteurs de tyrosine kinase
KIT :	<i>Kinase Insert Tyrosine</i>
LFS :	Li-Fraumeni Syndrome
LMM :	Lentigo Maligna Melanoma
MA :	Mélanome Acral
MAL :	Mélanome Acro-Lentigineux
MAPK :	Mitogen-Activated Protein Kinase
MBN :	Melanoma Arising in a Blue Nevus
MC1R :	<i>Melanocortin 1 Receptor</i>
MD :	Mélanome Desmoplasique
MITF :	<i>Microphthalmia-Associated Transcription Factor</i>
MMI :	Mélanome des Membres Inférieurs
MN :	Mélanome Nodulaire
MS :	Mélanome de Spitz
MSH :	Melanocyte-Stimulating Hormone
NBC :	Nævus Bleu Cellulaire
NF1 :	<i>Neurofibromin 1</i>
NGS :	Next-Generation Sequencing
NMCG :	Nævus mélanocytaires congénitaux géants
NP :	Non précisé
NRAS :	<i>Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog</i>

NS :	Nævus de Spitz
OCA2 :	Oculocutaneous Albinism type 2
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORL :	Oto-rhino-laryngologie
PCR :	Polymerase Chain Reaction
p16INK4a :	<i>p16 Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4a</i>
PD L-1 :	Programmed Death-Ligand 1
POT1 :	<i>Protection of Telomeres 1</i>
RGP :	Radial Growth Phase
RTK :	Receptor Tyrosine Kinase
SEER :	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SF3B1 :	<i>Splicing Factor 3B Subunit 1</i>
SLC45A2 :	<i>Solute Carrier Family 45 Member 2</i>
SLN :	Ganglion lymphatique sentinel
SSM :	Superficial Spreading Melanoma
TAS :	Tumeurs Atypiques de Spitz
TERT :	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TILs :	Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TP53 :	Tumor Protein p53
TYR :	Tyrosinase
TYRP1 :	<i>Tyrosinase-Related Protein 1</i>
UV:	Ultraviolet
UVA :	Ultraviolet A
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VGP :	Vertical Growth Phase

Partie Théorique

I Introduction - problématique

I.1 Introduction

Le mélanome est une néoplasie provenant des mélanocytes [1,2]. Bien qu'il soit le troisième cancer cutané le plus fréquent, il est reconnu comme la principale cause de mortalité liée aux cancers de la peau, et son incidence est en augmentation [3]. L'histoire naturelle du mélanome révèle un cancer cutané insidieux à l'évolution imprévisible et doté d'un fort potentiel métastatique [4].

L'exposition accrue de la peau aux rayons ultraviolets (UV) est sans conteste le principal facteur de risque pour le développement du mélanome cutané. Cependant, de nombreux autres facteurs de risque sont désormais reconnus comme jouant un rôle dans son développement. De plus, l'oncologie moderne considère aujourd'hui le développement du mélanome comme un processus complexe et multifactoriel, impliquant une combinaison de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, tous connus pour contribuer à la tumorigénèse [5].

En 2022, environ 331 000 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués dans le monde, entraînant un impact économique important et une pression considérable sur les systèmes de santé [6]. Le mélanome cutané se développe lorsque les mélanocytes, cellules responsables de la production de mélanine et de la protection contre les rayons ultraviolets (UV), subissent une transformation maligne [1,2]. Cette transformation des mélanocytes en mélanome a été largement décrite [7]. Le mélanome peut provenir de mélanocytes isolés ou de regroupements appelés *nævus*, avec ou sans mutations de BRAF ou NRAS [8].

Le mélanome est généralement classé en quatre sous-types, en fonction des mutations retrouvées : *BRAF*, *NRAS*, *NF1* ou triple type sauvage [7]. Environ 50 % des mélanomes cutanés présentent des mutations BRAF V600E, tandis que les mutations NRAS sont observées dans environ 20 % des cas [9,10]. En plus de ces mutations, le gène *c-kit* joue un rôle clé dans la genèse du mélanome, notamment dans les sous-types acral et muqueux, où des mutations activatrices de *c-kit* ont été identifiées, ouvrant la voie à des thérapies ciblées spécifiques [11,12].

Les neuf voies menant au mélanome, présentées dans la dernière classification 2023 de l'OMS des tumeurs cutanées (voir annexe 1), tentent de refléter l'évolution typique des différents sous-types de mélanome, régie par la cellule d'origine, les facteurs mutagènes et les conducteurs oncogéniques. Cette classification basée sur les voies continuera d'être affinée à mesure que nous en apprendrons davantage sur la biologie des tumeurs mélanocytaires [13].

I.2 Problématique

Les mélanomes sont des cancers principalement cutanés d'incidence croissante. Ils font partie des tumeurs malignes les plus agressives, les plus résistantes aux traitements et dont le potentiel métastatique est le plus important [14,15].

Si l'exérèse d'un mélanome à un stade débutant est souvent curative, la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique demeure problématique, en effet la médiane de survie de ces patients était de 6 à 9 mois avant l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie [16].

L'exposition aux rayonnements ultraviolets est le principal facteur de risque du mélanome cutané, aux côtés de facteurs de prédisposition familiale (10 % environ des mélanomes)[17]. Le gold standard du diagnostic du mélanome reste l'examen histopathologique en corrélation avec les données cliniques. L'étude immunohistochimique ainsi que l'analyse moléculaire ont une contribution importante au diagnostic [18].

Les mélanomes peuvent être classés selon les zones du corps à partir desquelles ils se développent ou selon leur sous-type histopathologique. Une meilleure compréhension des altérations moléculaires impliquées dans l'initiation et la progression des différents types de mélanomes a permis de compléter les classifications cliniques et histopathologiques. À ce jour, quatre sous-types moléculaires principaux sont définis: mutants *BRAF* (50 %), mutants *NRAS* (20 %), mutants *NF1* (15 %) et non-mutés *BRAF/NRAS/NF1* (15 %) [17]. Les mutations du gène c-kit, bien que moins fréquentes que celles de *BRAF* et *NRAS*, jouent un rôle clé dans certains sous-types de mélanome, en particulier les formes acrales, muqueuses et celles survenant sur une peau chroniquement exposée au soleil [18].

La découverte des mutations du gène *BRAF* dans le mélanome métastatique, a permis le développement de thérapies ciblées inhibant spécifiquement la protéine BRAF mutée. Associées aux nouvelles immunothérapies, ces avancées représentent une évolution majeure dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique [16,19].

Cette étude première en Algérie va permettre une classification moléculaire en mettant en évidence des mutations génétiques chez les patients présentant des mélanomes cutanés. Cette classification moléculaire va permettre une prise en charge thérapeutique plus adaptée, et éviter une chimio ou radiothérapie excessives [20]. À l'instar de nombreuses études rapportées dans la littérature, nous avons choisi d'identifier ces mutations par une étude immunohistochimique conventionnelle, validée comme une alternative à la biologie moléculaire.

Cette étude soulève plusieurs interrogations essentielles :

1. La classification moléculaire du mélanome est-elle réalisable dans notre contexte ?
2. Dans quelle mesure les facteurs immunohistochimiques, validés comme techniques sensibles, peuvent-ils se substituer efficacement à la biologie moléculaire pour la détection des mutations dans le mélanome cutané ?
3. Existe-t-il une corrélation entre ces mutations et les autres facteurs histopronostiques classiques ?

I.3 Le but de notre étude :**I.3.1 Objectif principal :**

Identifier les caractéristiques anatomo-cliniques du mélanome, déterminer les facteurs histopronostiques, et rechercher les mutations BRAF et c-kit dans notre échantillon d'étude par une méthode indirecte utilisant l'immunohistochimie.

I.3.2 Objectifs secondaires :

Déterminer les caractéristiques démographiques des patients.

II Revue de la littérature

II.1 Introduction

Avec plus de 1,5 million de nouveaux cas estimés en 2022, les cancers de la peau représentent le groupe de cancers le plus couramment diagnostiqué dans le monde. Les mélanomes comptent pour environ 1 cas sur 5 de ces cancers, avec une estimation de 331 000 nouveaux cas dans le monde en 2022 [6]. Autrefois considérée comme une maladie rare, l'incidence du mélanome a augmenté au cours des 50 dernières années chez les populations à peau claire d'ascendance européenne. Cette augmentation est principalement attribuable à une exposition accrue des populations vulnérables aux rayons UV, un facteur de risque majeur et omniprésent, émis naturellement par le soleil, mais aussi par des sources artificielles [21].

Le risque de développer un mélanome augmente généralement avec l'âge et est plus élevé parmi les populations âgées, mais il est également l'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes adultes [22]. Dans certains pays, tels que l'Australie et les États-Unis, les taux d'incidence ont toutefois tendance à se stabiliser ou à diminuer dans les cohortes récentes. Les raisons de cette baisse sont encore débattues et pourraient être associées à des changements de mode de vie et de comportement social, à l'hétérogénéité ethnique et à un mélange des populations, où des lignées génétiques auparavant distinctes se mélangent. Le mélanome cutané est une tumeur relativement rare au Maghreb et en Algérie [23].

Cependant, les taux et le nombre de diagnostics de mélanome devraient continuer d'augmenter dans la plupart des autres populations à haut risque, en particulier chez les groupes plus âgés. Cette augmentation projetée souligne la nécessité urgente de mesures ciblées pour le contrôle du mélanome. En parallèle, les taux de mortalité continuent d'augmenter dans les populations à forte incidence, la létalité des cas dépendant largement de l'épaisseur du mélanome au moment du diagnostic [21].

II.2 Épidémiologie descriptive du mélanome cutané

Le mélanome cutané est de loin le sous-type de mélanome le plus courant, représentant plus de 90 % des cas de mélanome [24]. Historiquement, le mélanome était un cancer rare, mais au cours des 50 dernières années, son incidence a augmenté plus rapidement que presque tout autre cancer [25]. Le mélanome est classé comme le 17^{ème} cancer le plus commun dans le monde et le 22^{ème} quant à la mortalité [26], avec des taux d'incidence standardisés selon l'âge estimés entre 2,9 et 3,7 pour 100 000 habitants [6].

Il existe une variation considérable de l'incidence entre les pays, les taux les plus élevés étant signalés en Australie et en Nouvelle Zélande (respectivement 40,3 pour 100 000 habitants et 30,5 pour 100 000 habitants)[27], les plus bas en Asie centrale et du Sud (0,2 pour 100 000 habitants)[24]. L'incidence en Afrique est de (1,1 pour 100 000 habitants) et est estimée à (0,4 pour 100 000 habitants) dans les pays nord-africains [25]. Cette tendance est attribuée à des variations dans le phénotype cutané racial, ainsi qu'à des différences d'exposition au soleil à travers le monde ; aux États-Unis, par exemple, 98,2 % des cas sont rapportés chez des individus à la peau claire. L'Europe est à la traîne par rapport à l'Australie et aux États-Unis en termes de taux d'incidence, mais les statistiques montrent qu'il existe même au sein de l'Europe une grande variation des taux d'incidence ; la Suisse a les taux les plus élevés (19,2 cas pour 100 000 habitants) tandis que la Grèce enregistre les taux les plus bas (2,2 cas pour 100 000 habitants) [24].

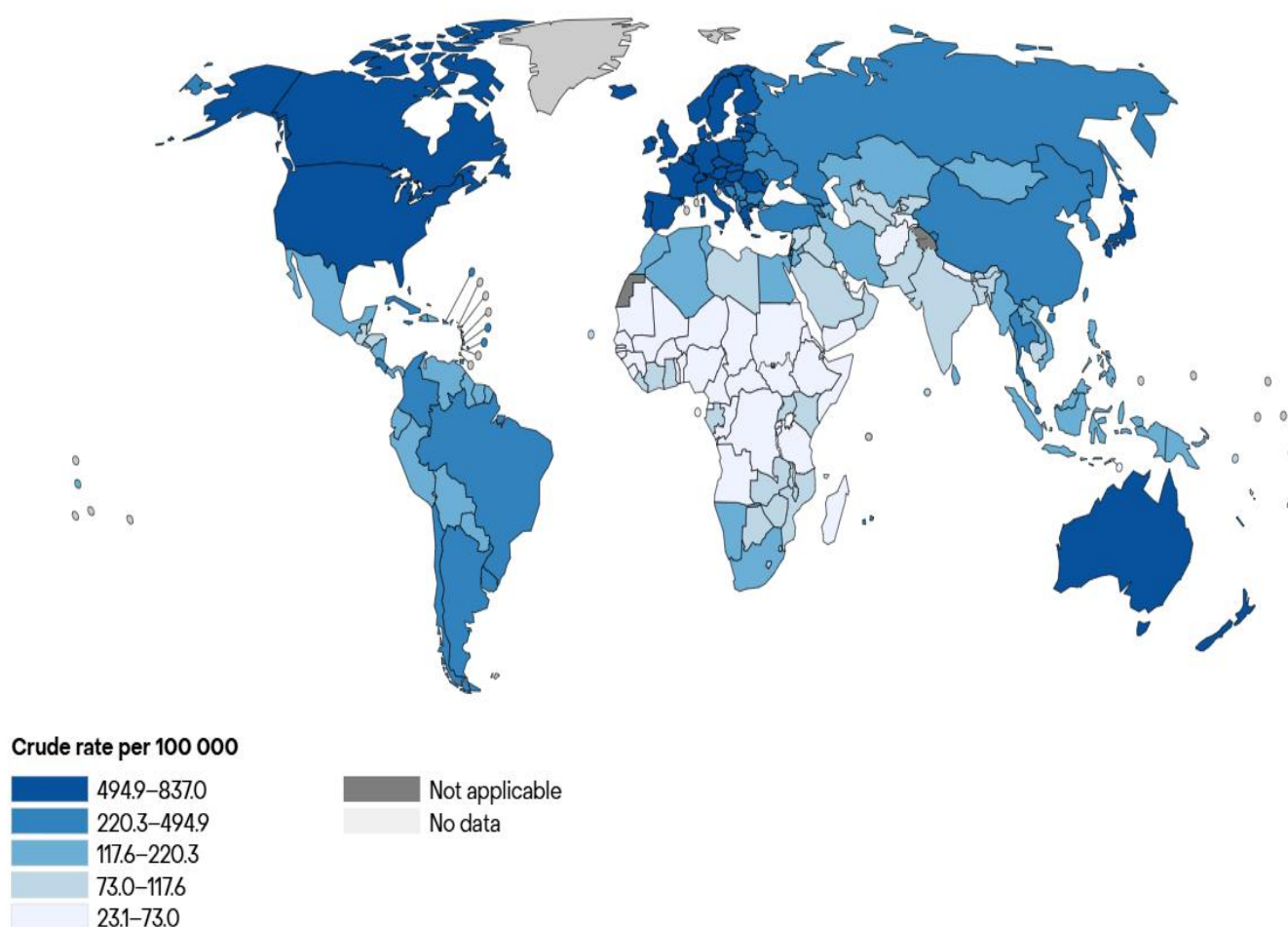


Figure 1: Incidence standardisée du mélanome selon l'âge dans le monde (Globocan 2022).

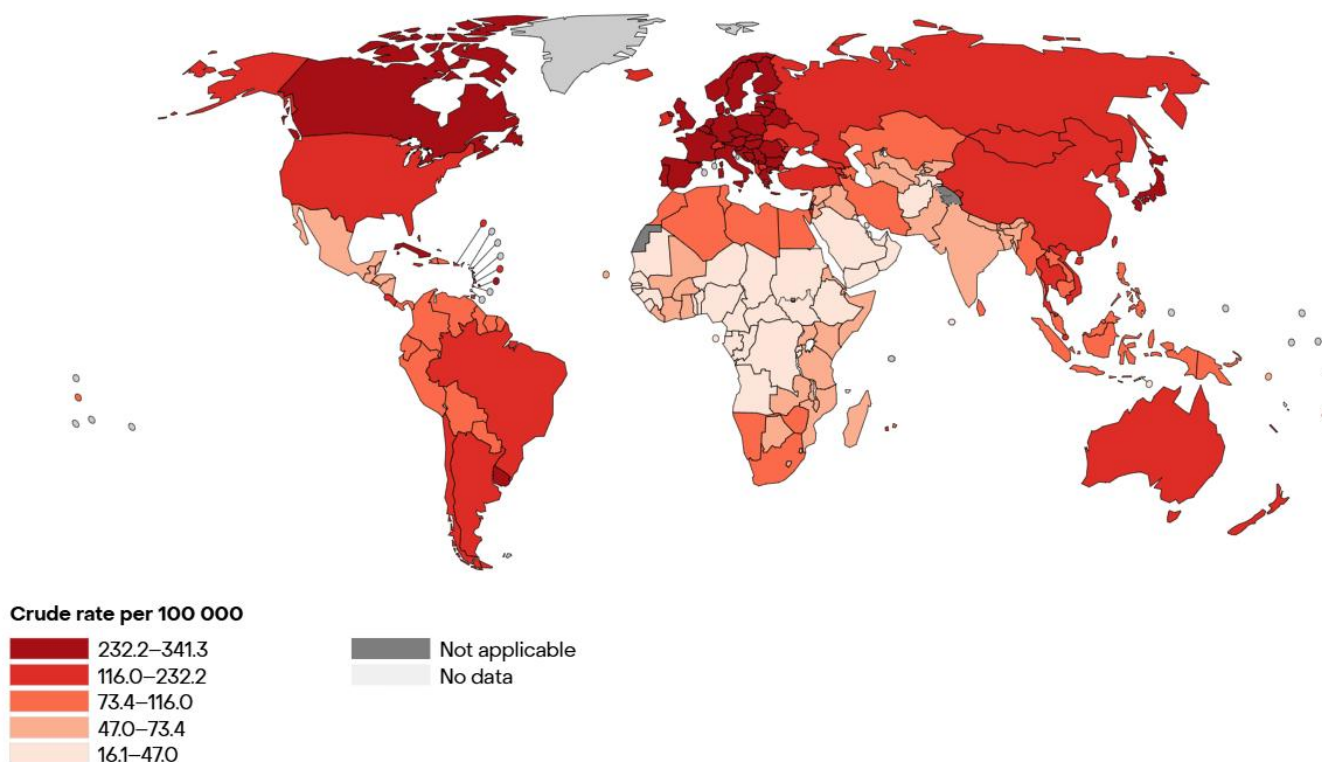
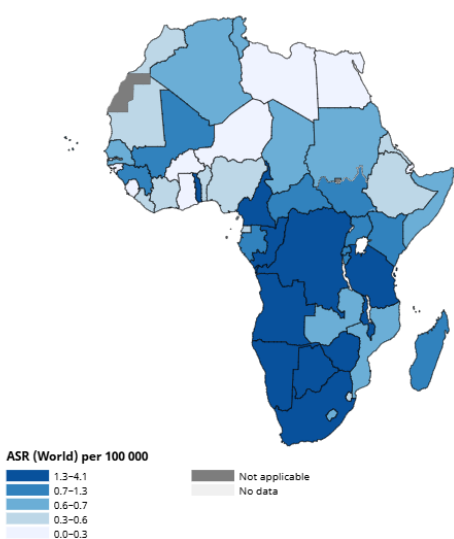


Figure 2: Taux de mortalité standardisé selon l'âge dans le monde (Globocan 2022).

En Afrique l'incidence standardisée selon l'âge est de 0,9 pour 100000 habitants selon les estimations du Global Cancer Observatory GLOBOCAN en 2022 [28].

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Melanoma of skin



Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Melanoma of skin

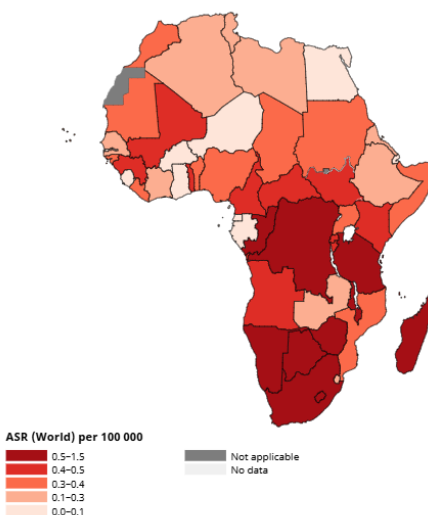


Figure 3: Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge en Afrique (GLOBOCAN 2022).

Au Maroc le registre du cancer du grand Casablanca a rapporté une incidence brute de 0,3 pour 100000 habitants chez les hommes et 0,4 pour 100000 habitants chez les femmes durant la période allant de 2013 à 2017.[29] En Tunisie l'incidence brute est de 0,5 pour 100000 habitants [30].

En Egypte et selon le programme national du registre du cancer basé sur la population, le mélanome cutané est rare et représente 0,11 % des cancers chez l'homme et 0,10 % chez la femme avec une incidence brute égale au deux sexes de 0,1 pour 100000 habitants [31].

A Constantine le registre du cancer de la Wilaya rapporte une incidence brute de 0,2 pour 100000 habitants en 2014 et une incidence brute de 0,8 pour 100000 habitants en 2018 [32,33]. En 2019, le taux d'incidence standardisé sur l'âge (ASR) du mélanome cutané était de 1,1 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 0,8 pour 100 000 habitants chez les femmes, indiquant une incidence légèrement plus élevée chez les hommes [34].

À Tlemcen, selon le registre du cancer de la wilaya, les taux d'incidence standardisés sur l'âge (ASR) étaient estimés en 2010 à 0,3 pour 100 000 habitants chez les hommes et 0,4 pour 100000 habitants chez les femmes[35]. En 2014, l'ASR chez les hommes avait augmenté pour atteindre 0,6 pour 100000 habitants, tandis qu'il restait inchangé chez les femmes à 0,4 pour 100 000 habitants[36].

II.3 Épidémiologie analytique du mélanome cutané

II.3.1 Facteurs de risque

L'incidence du mélanome a augmenté de manière constante dans le monde, ce qui en fait un problème de santé publique croissant. L'exposition aux rayonnements UV solaires, la peau claire (voir annexe 2 phototypes de Fitzpatrick), le syndrome des nævus dysplasiques et un antécédent familial de mélanome sont des facteurs de risque majeurs pour le développement du mélanome. Les interactions entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux qui favorisent la mélanogenèse font actuellement l'objet de recherches. L'évitement des rayonnements UV et la surveillance des patients à haut risque pourraient contribuer à réduire le fardeau du mélanome dans la population [37].

De nos jours, le mélanome est considéré comme une pathologie multifactorielle résultant d'une interaction entre la susceptibilité génétique et l'exposition environnementale [38].

II.3.1.1 Facteurs de risque environnementaux

II.3.1.1.1 Exposition solaire

L'exposition aux rayons UV est le principal facteur de risque environnemental, modifiable, pour le développement du mélanome, en raison de ses effets génotoxiques. Une étude a établi un lien entre le mélanome et l'exposition au soleil, concluant que l'exposition intermittente au soleil constitue un facteur de risque majeur principalement pour le mélanome à extension superficielle ou SSM [39]. L'historique des coups de soleil peut indiquer une exposition intense et intermittente, et les coups de soleil survenant durant l'enfance sont particulièrement associés à un risque élevé. À l'inverse, une exposition continue et chronique est plus souvent liée à la kératose actinique, au lentigo malin et aux cancers cutanés non mélanomes [38].

II.3.1.1.2 Exposition aux rayons UV artificiels

L'exposition aux UV artificiels peut jouer un rôle dans le développement du mélanome. En 1992, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a conclu que l'ensemble du spectre des radiations UV était cancérogène pour les humains [39], et une mise à jour en 2009 a inclus les RUV artificiels [3].

En effet, la quantité d'UVA reçue lors d'une séance typique de lit de bronzage est nettement plus élevée que celle durant des activités extérieures ordinaires ou même lors d'un bain de soleil [38]. L'utilisation régulière de lits de bronzage est associée à une augmentation d'environ 20 % du risque de mélanome [40].

De plus, la photothérapie par psoralène et rayons UVA, utilisée pour traiter le psoriasis, a également été associée à un risque accru de mélanome [41].

II.3.1.1.3 Activité professionnelle

L'exposition au soleil étant un facteur de risque majeur pour le mélanome, les personnes exposées au soleil dans le cadre de leur travail, comme les agriculteurs, pourraient avoir un risque accru de développer un mélanome. Cependant, bien que les agriculteurs soient effectivement soumis à un risque plus élevé de développer des cancers cutanés tels que le carcinome épidermoïde, ils ne semblent pas avoir de risque accru de mélanome. En revanche, les pilotes de ligne suédois [42], comparés à la population masculine suédoise générale, présentent une incidence accrue de mélanome. La même étude a révélé que les pilotes militaires suédois n'avaient pas un risque accru de mélanome, mais seulement de

cancers cutanés non mélanomes. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'exposition intermittente au soleil (plutôt que cumulative) augmente le risque de mélanome [39]. L'exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au chlorure de vinyle, aux biphényles polychlorés et aux pétrochimies a été associée à un risque potentiel accru de mélanome ; toutefois, le risque attribuable à ces facteurs semble faible. De plus, ce lien n'a pas été démontré de manière cohérente dans différentes études [42].

II.3.1.1.4 Consommation d'alcool

Des études ont démontré que la consommation d'alcool intervient dans la carcinogenèse des cancers cutanés [43], en effet La consommation moyenne à vie de liqueurs et spiritueux a montré une corrélation significative avec le survenue de mélanome [44], la consommation la plus élevée (>3,08 g/jour) étant associée à une augmentation de 47 % du risque de mélanome par rapport à la consommation la plus faible (0–0,13 g/jour) [40].

II.3.1.1.5 Immunodépression

L'immunodépression est un facteur de risque de mélanome bien connu depuis longtemps, observé par exemple dans les cas d'infection par le VIH [45], d'immunosuppression après une transplantation d'organe ou dans le contexte de troubles lympho-prolifératifs [46]. Le risque de mélanome dépend de la nature, de la durée et de l'intensité de l'immunosuppression. Notamment, les Caucasiens séropositifs présentent une incidence du mélanome dix fois plus élevée. Chez les receveurs de greffes rénales et cardiaques, l'incidence estimée du mélanome est jusqu'à cinq fois plus élevée [40].

II.3.1.1.6 Niveau socio-économique

Un statut socio-économique faible est corrélé à un stade plus avancé de la maladie au moment du diagnostic et à des résultats globaux moins favorables [3].

II.3.1.2 Facteurs de risque personnels

II.3.1.2.1 Sexe

L'incidence du mélanome augmente avec l'âge chez les deux sexes. Avec l'âge, des différences dans l'incidence du mélanome apparaissent entre les hommes et les femmes, avec les schémas suivants : avant quarante ans, l'incidence chez les hommes et les femmes est très similaire, bien que les femmes présentent un taux légèrement plus élevé. Après quarante ans, l'incidence continue d'augmenter à un rythme relativement constant chez les hommes jusqu'à la fin de la vie, tandis qu'une stabilisation est observée dans la courbe

d'incidence chez les femmes entre environ 45 et 60 ans, période correspondant approximativement à la ménopause [47].

Pendant cette période de ménopause, l'augmentation de l'incidence chez les femmes est faible. Après 60 ans, on observe une légère augmentation de l'incidence avec l'âge chez les femmes, mais le rythme de cette augmentation reste plus lent qu'avant la ménopause. Ce schéma distinct chez les femmes a été analysé en fonction du type histologique du mélanome, et il est en grande partie attribué au comportement des mélanomes de type extensif superficiel [47].

Le ratio hommes/femmes pour le mélanome varie selon les pays, mais aussi selon les régions du Maghreb. À Casablanca (Tarwate *et al.*) [48], une nette prédominance masculine est rapportée avec un sex-ratio de 2,15, tandis qu'au sud tunisien, ce ratio est de 1,85, traduisant également une surreprésentation masculine (Mseddi *et al.*) [49]. En revanche, à Marrakech (AlBayane *et al.*) [50], le registre hospitalier indique un sex-ratio de 1, suggérant une répartition équitable entre les sexes. Une prédominance masculine a été également observée dans les pays à forte incidence de mélanome, tels que l'Australie et les États-Unis. En Europe, on constate des divergences en matière de prédominance selon le sexe. La majorité des pays d'Europe de l'Ouest et du Nord rapportent des taux d'incidence plus élevés chez les femmes par rapport aux hommes, tandis que dans la plupart des pays d'Europe centrale, orientale et méridionale, le mélanome prédomine chez les hommes [51,52].

II.3.1.2.2 Âge

Contrairement aux cancers cutanés non mélanocytaires, le mélanome cutané est diagnostiqué à un âge plus précoce. L'âge médian au diagnostic est d'environ 55 ans, ce qui signifie que 50 % des mélanomes sont déjà diagnostiqués avant cet âge. Néanmoins, l'incidence spécifique à l'âge augmente légèrement avec l'avancée en âge et atteint son taux le plus élevé chez les personnes de plus de 65 ans [53]. Dans les séries nord-africaines, des âges moyens au diagnostic similaires ont été rapportés : 60 ans à Casablanca (Tarwate *et al.*) [48], 62 ans dans le sud tunisien (Mseddi *et al.*) [49] et 53 ans à Marrakech (AlBayane *et al.*) [50], confirmant que le mélanome touche majoritairement des adultes d'âge moyen à avancé, avec toutefois des variations régionales.

Une analyse de 17 registres du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a révélé que, pour les groupes d'âge de moins de 44 ans, l'incidence était plus élevée chez les femmes, avec un pic de différence dans la tranche d'âge 20-24 ans. En revanche,

les hommes présentaient des taux d'incidence plus élevés après 44 ans. Cette différence n'a pas été observée pour les cancers cutanés non mélanocytaires, connus pour être fortement associés à l'exposition cumulative aux rayons UV. Cela suggère que des facteurs supplémentaires liés au genre, tels que les hormones endogènes, pourraient jouer un rôle dans le mélanome à début précoce [52].

II.3.1.2.3 Sièges anatomiques

Le mélanome survient le plus souvent sur les zones photo-exposées, comme le visage et le haut du dos[54]. Une épaisseur élevée est observée pour les mélanomes des zones acrales [55] et dans plusieurs zones de la tête et du cou. Le mélanome nodulaire a davantage tendance à se développer dans les sites de la tête et du cou, notamment autour de l'oreille, au niveau du pavillon auriculaire et sur la joue. Les cliniciens doivent examiner attentivement ces zones lors des examens dermatologiques [54].

Les caractéristiques cliniques et de survie du mélanome cutané varient selon les sites anatomiques. Le mélanome se présente le plus souvent sur le tronc et les membres supérieurs. Chez les personnes plus jeunes (<60 ans), les tumeurs sont plus fréquemment localisées sur le membre inférieur et le tronc, tandis que chez les personnes plus âgées (≥ 60 ans), elles touchent davantage les membres supérieurs ainsi que la tête et le cou. Le mélanome des membres inférieurs (MMI) était le seul site primaire plus souvent observé chez les femmes[56]. La majorité des patients atteints de mélanome étaient de type caucasien, mais chez les patients noirs et asiatiques, le mélanome se localisait principalement sur les membres inférieurs [57].

II.3.1.2.4 Antécédents personnels de naevus ou naevus dysplasiques et les facteurs de risque phénotypiques

Les principaux facteurs de risque constitutionnels du mélanome incluent une pigmentation claire, une faible capacité de bronzage, la présence de multiples naevus, des naevus atypiques ou dysplasiques cliniquement détectés et des taches de rousseur [52]. Les naevus mélanocytaires sont des accumulations bénignes de mélanocytes ou de cellules naeviques qui peuvent être congénitaux ou acquis [37]. Environ 25 % des cas de mélanome surviennent en association avec un naevus préexistant (14). De plus, le nombre total de naevus est positivement corrélé au risque de mélanome, et ce risque varie en fonction du nombre, de la taille et du type de naevus [52].

II.3.1.3 Facteurs de risque génétiques

La transformation maligne résulte d'une interaction complexe entre des anomalies oncogéniques initiées par les rayons UV (comme des mutations dans *BRAF*, *NRAS* ou *KIT*), des modificateurs génétiques hérités (comme *CDKN2A*, *MC1R* ou *BAP1*) et des facteurs de risque phénotypiques, tels que les teints clairs, la sensibilité au soleil ou le nombre et le type de nævus (par exemple, nævus dysplasiques ou de grande taille) [58].

II.3.1.3.1 Anomalies génétiques initiées par les UV

Les mélanomes sur les zones de peau non exposées au soleil, comme le tronc, se développent souvent chez des patients ayant un nombre élevé de nævus et une exposition intermittente aux UV, avec des mutations somatiques fréquentes de *BRAF* ou *NRAS*. En revanche, les mélanomes sur les zones de peau exposées au soleil, comme la tête, le cou et les bras, sont associés à un faible nombre de nævus, à une exposition chronique aux UV, à des dommages solaires sévères et à des mutations *NRAS* [59].

II.3.1.3.2 Gènes associés au mélanome héréditaire

Intervenant dans des processus variés comme la régulation du cycle cellulaire et la préservation des télomères, se répartissent en trois catégories leur impact : à faible, moyenne et forte pénétrance [60,61].

II.3.1.3.2.1 Gènes à forte pénétrance

- **Gène *CDKN2A* (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) :** également parfois connu sous le nom de p16, est un gène localisé sur le chromosome 9p21. Il représente le gène de prédisposition au mélanome le plus couramment connu (p16INK4a), qui se transmet de manière autosomique dominante et représente environ 20 à 50 % des cas de mélanome familial. Le p16INK4a muté présente une capacité altérée à inhiber le complexe cycline D1-CDK4, permettant ainsi une progression incontrôlée du cycle cellulaire. Les mutations du gène *CDKN2A* sont associées à une augmentation du nombre et de la densité des nævus, faisant de ce gène un important facteur de risque pour le mélanome. Elles sont présentes dans 20 à 40 % des cas de mélanome familial. En revanche, d'autres gènes liés à la prédisposition au mélanome, tels que *CDK4*, *BAP1*, et *POT1*, représentent ensemble environ 10 % des cas familiaux [62]. [63]. Il a été rapporté par une étude hollandaise *Hille et al* [64] que les patients avec une mutation *CDKN2A* ont un taux de mortalité dû au mélanome 150

fois plus élevé et un taux de mortalité par cancer du pancréas 67 fois plus élevé que celles qui ne portaient pas de mutations [65].

- **Gène *CDK4* (Cyclin-dependent kinase 4) :** est un gène localisé sur le chromosome 12q14. Le phénotype des familles porteuses de mutations du gène *CDK4* est similaire à celui des familles avec des mutations du *CDKN2A*, se manifestant par un mélanome cutané à début précoce, la présence de multiples mélanomes primaires et un grand nombre de nævus cliniquement atypiques. Étant donné ces similitudes, il est recommandé de rechercher des mutations dans le *CDK4* chez les individus testés négatifs pour les variantes du *CDKN2A* [66].
- **Gène *BAP1* (*BRCA1* associated protein-1) :** est un gène localisé sur le chromosome 3p21. Les mutations inactivatrices du gène *BAP1* sont à l'origine du syndrome de prédisposition tumorale BAP1 (BAP1-TPDS), une affection héréditaire associée à divers types de tumeurs, aussi bien bénignes que malignes. Parmi les tumeurs les plus caractéristiques de ce syndrome figurent les tumeurs mélanocytaires inactivées par BAP1 (BIMT), le mélanome uvéal, le mésothéliome, le mélanome cutané, ainsi que le carcinome rénal [66].
- **Gène *POT1* (Protection of telomeres protein 1) :** Le complexe shelterin, qui comprend *POT1*, *TRF1*, *TRF2*, *RAP1*, *TIN2* et *TPP1*, joue un rôle crucial dans la préservation de l'intégrité chromosomique et de la longueur des télomères en empêchant leur dégradation et leur allongement incontrôlé. Les mutations héréditaires de *POT1* sont liées à une prédisposition accrue à divers cancers, tels que le mélanome, la leucémie lymphoïde chronique, les gliome, l'angiosarcome et le cancer colorectal [63,66].
- **Gène *ACD/TERF2IP* (TERF2 Interacting Protein) :** Des familles présentant une incidence accrue de mélanome ont également été identifiées avec des mutations dans d'autres composants du complexe shelterin, notamment *TERF2IP* et *ACD*. Dans une cohorte de 510 familles touchées par le mélanome, six mutations dans *ACD* et quatre mutations dans *TERF2IP* ont été détectées.[66,67]
- **Gène *TERT* (Telomerase Reverse Transcriptase) *promotor* :** *TERT* agit comme une sous-unité catalytique de la télomérase, maintenant la stabilité chromosomique en ajoutant des répétitions télomériques aux extrémités de l'ADN. Les variantes du promoteur de *TERT* se manifestent souvent sous forme de mutations somatiques à haut niveau dans des cancers tels que le mélanome, le carcinome hépatocellulaire et le glioblastome ; une étude a

révélé que des mutations du promoteur de *TERT* étaient présentes dans 68 % des cas de mélanome primaire [68].

II.3.1.3.2.2 Gènes à pénétrance moyenne

Outre les mutations rares à haute pénétrance mentionnées précédemment, qui se rencontrent dans environ la moitié des familles touchées, plusieurs autres mutations germinales contribuent également à la prédisposition au mélanome. Bien que ces allèles de pénétrance moyenne et faible soient plus fréquents dans la population générale, ils ont peu de chances, pris isolément, de déclencher le développement d'un cancer. Toutefois, l'interaction de plusieurs allèles ou la synergie entre facteurs génétiques et influences environnementales peut accroître la vulnérabilité d'un individu au mélanome au-delà d'un certain seuil [66].

- **Gène *MC1R* (Melanocortin 1 receptor) :** L' α -MSH et le récepteur MC1R interagissent pour favoriser la production d'eumélanine brun/noir plutôt que de phéomélanine rouge/jaune. Un phénotype de couleur de cheveux roux, qui inclut des taches de rousseur, des cheveux roux, un teint pâle et une sensibilité au soleil, est associé à des allèles polymorphes spécifiques du *MC1R*, souvent appelés allèles R. Quel que soit le type de peau, ces allèles R sont liés à un risque accru de développer un mélanome [69,70].
- **Gène *MITF* (Microphthalmia-associated transcription factor) :** Le locus *MITF* sur le chromosome 3p13 code pour une protéine qui régule des gènes impliqués dans la protection de l'ADN et le développement des mélanocytes. Les individus qui portent la mutation germinale *MITF* ont une probabilité 2,2 à 5 fois plus élevée de développer un mélanome. De plus, des corrélations ont été établies entre cette variation et d'autres cancers, tels que le cancer du pancréas, le cancer rénal et peut-être le lymphome [71–73].

II.3.1.3.2.3 Gènes à faible pénétrance

Au-delà de la pigmentation et de la formation de naevi, les gènes à faible pénétrance associés au mélanome jouent une multitude de rôles. Parmi ces gènes impliqués dans les processus de pigmentation, on trouve *ASIP*, *TYR*, *TYRP1*, *OCA2* et *SLC45A2*. [66]

II.3.1.3.2.4 Syndromes héréditaires

Bien que les facteurs génétiques responsables du développement du mélanome puissent se manifester sous forme de mutations somatiques, les variantes germinales héréditaires jouent un rôle crucial dans la susceptibilité, en particulier dans le cas des syndromes familiaux de

mélanome. Un de ces troubles, connu sous le nom de syndrome familial de mélanome multiple atypique (FAMM) [74].

- **Syndrome familial de mélanome multiple atypique (FAMM) :** suit un mode d'hérédité autosomique dominant avec mutation du *CDKN2A* ou *CDK4* et se caractérise par des centaines de nævi dysplasiques, ainsi que par un risque accru de mélanome et d'autres cancers, comme le cancer du pancréas [75].

En plus du FAMM, souvent associé à des mutations dans les gènes *CDKN2A* ou *CDK4*, d'autres syndromes familiaux contribuent également à un risque accru de mélanome.

- **Syndrome de Li-Fraumeni (LFS) :** c'est un syndrome autosomique dominant causé par des mutations germinales dans le gène *TP53* [76]. Les individus atteints de LFS sont à haut risque de divers cancers, notamment les carcinomes corticosurréniens, le cancer du sein, les tumeurs du système nerveux central, les sarcomes des tissus mous et les tumeurs osseuses. Le mélanome est souvent diagnostiqué à un âge plus jeune chez les familles LFS et est également plus fréquent [77].

De plus, les personnes atteintes du syndrome de cancer du sein et des ovaires héréditaire (HBOC), généralement caractérisé par des mutations germinales pathogéniques dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, présentent également un risque accru de développer un mélanome [78].

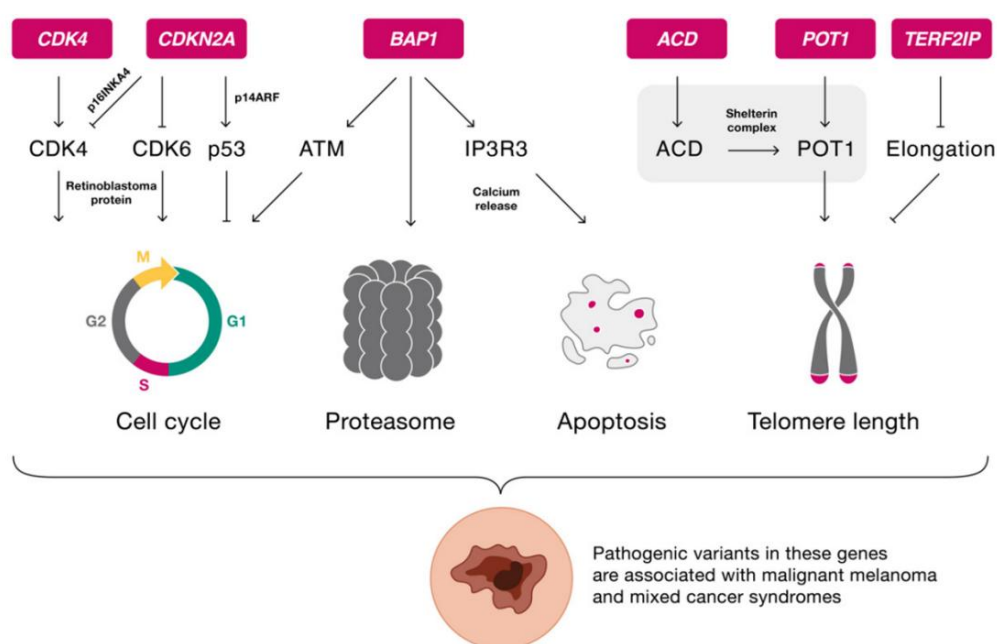


Figure 4 : Les voies physiologiques des gènes liées au mélanome héréditaire qui peuvent présenter des mutations pathogènes à haute pénétrance [62].

II.4 Diagnostic clinique des mélanomes cutanés

II.4.1 Critères cliniques d'évaluation des lésions pigmentées

Historiquement, les critères ABCDE (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur variée, Diamètre > 6 mm, et Évolution) (voir annexe 3) ont été élaborés pour faciliter l'identification des mélanomes à extension superficielle. Néanmoins, ces critères peuvent se révéler insuffisants face à certaines formes, notamment les mélanomes nodulaires ou amélanotiques [79,80].

Pour améliorer leur détection, la règle EFG (Élevé, Ferme, Grandissant) a été proposée. Elle cible spécifiquement les mélanomes nodulaires, qui apparaissent comme des lésions en relief, de consistance ferme, et présentant une croissance rapide. Ces caractéristiques cliniques doivent alerter même en l'absence de signes classiques[80,81].

Le signe du "vilain petit canard" repose quant à lui sur une approche comparative intra-individuelle. Étant donné que les nævus d'un patient donné ont généralement une apparence homogène, toute lésion qui en diffère — par sa taille, sa forme ou sa couleur — doit être considérée comme suspecte [80].

Des tentatives ont également été faites pour regrouper ces observations dans le concept de mélanome "Do UC", où D signifie *différent*, U *irrégulier* et C *changeant*. Ce concept vise à renforcer l'attention du clinicien sur toute lésion qui diffère, présente une structure asymétrique ou subit des modifications évolutives [80].

Bien que ces outils aient amélioré la détection des formes superficielles et nodulaires, certains mélanomes continuaient d'échapper au diagnostic. Il est ainsi devenu évident que l'examen cutané nécessitait le recours à des technologies complémentaires pour affiner la distinction entre mélanome et nævus [82].



Figure 5 : Les huit critères cliniques utilisés pour la détection précoce du mélanome cutané, incluant le concept du nævus dit du "vilain petit canard" [83].

II.4.2 Apport de la dermoscopie (voir annexe 4)

La dermoscopie s'est imposée comme un outil non invasif de référence, permettant d'examiner les structures sous-épidermiques invisibles à l'œil nu. Grâce à un grossissement optique ($\times 10$) et à l'utilisation d'une lumière polarisée, elle améliore significativement la sensibilité et la spécificité du diagnostic [80,84] .

Une méta-analyse (Vestergaard *et al.*, 2008) [85] a montré que la dermoscopie quadruple la précision diagnostique par rapport à l'examen visuel seul, atteignant une sensibilité de 90 % contre 71 %. Elle permet d'identifier des structures morphologiques caractéristiques du mélanome, telles que le réseau pigmentaire atypique, les lignes angulées, les globules irréguliers, le voile bleu-blanc, les structures de régression ou encore les vaisseaux atypiques. Chacune de ces structures possède une valeur prédictive exprimée par un odds ratio (OR), pouvant atteindre 13 pour le voile bleu-blanc et 18,3 pour les zones de régression [80].

En plus de son efficacité diagnostique, la dermoscopie réduit significativement le nombre de biopsies inutiles. Carli *et al.* (2004) ont rapporté une amélioration du ratio bénin/malin des biopsies, passant de 1:18 à 1:4 après l'introduction de la technique [86].

En conclusion, la dermoscopie constitue aujourd'hui un standard incontournable dans le diagnostic clinique du mélanome cutané. Elle complète efficacement les outils cliniques classiques et permet une détection plus précoce, plus fiable et mieux orientée des lésions suspectes [79].

II.5 Classification des mélanomes cutanés

II.5.1 Histologie et immunohistochimie de la peau normale

La peau est un organe complexe recouvrant toute la surface du corps humain, représentant environ 15 % de son poids total. Elle assure des fonctions vitales, notamment la protection contre les agressions extérieures, grâce à une structure complexe composée de différents types de tissus. Elle est organisée en trois couches : l'épiderme (avec ses annexes comme les follicules pileux et les glandes), le derme (séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique) et l'hypoderme [87].

L'épaisseur et la structure de la peau varient selon les régions du corps, et ses éléments proviennent de différentes origines embryologiques (l'ectoderme pour l'épiderme et ses annexes, le mésoderme pour le derme et l'hypoderme) [87].

▪ **L'épiderme** : est un épithélium stratifié qui se renouvelle en continu, constitué majoritairement de kératinocytes (90-95 %), qui se différencient en cornéocytes et desquament à la surface cutanée. Les 5-10 % restants incluent des cellules de Langerhans, des mélanocytes et des cellules de Merkel. Les cellules de l'épiderme sont disposées en couches, de la couche basale à la couche cornée, avec parfois une couche supplémentaire (stratum lucidum) dans les zones palmaires et plantaires. Les kératinocytes naissent dans la couche basale, migrent vers la surface en 30 jours, et subissent une kératinisation. L'épaisseur de l'épiderme varie selon la zone corporelle [88].

✓ Les kératinocytes expriment : P63 et CD138.

Pour les kératinocytes basaux : ils expriment CK5 et CK14.

Les cellules de la couche basale sont positives pour CK1 et CK10 [89].

✓ Les mélanocytes expriment :S100, MelanA, MITF, HMB45, CD117[90].

✓ Les celles de Langerhans sont positives à la protéine S100, CD1a et CD207(Langerine)

✓ Les cellules de Merkel expriment :CK20 (motifs en points ou en DOT), CK8/18, émolase spécifique des neurones(NSE), neurofilament et synaptophysine [91,92].

▪ **Le derme** : Le derme (ou corium) est un tissu conjonctif de soutien, compressible et élastique, qui protège l'épiderme, ses annexes ainsi que les plexus vasculaires et nerveux qui le traversent.

Le derme fait de fibroblastes de mastocyte et irrigué pas un réseau vasculaire et est le siège d'annexes pilosébacés et sudoraux [92].

✓ Les glandes sudorales :

➤ Les glandes éccrines : glandes sudoripares eccrines possèdent un cytosquelette constitué de plusieurs kératines distinctes (CK), notamment CK 7, CK 8, CK 14, CK 18 et CK 19, ainsi que l'antigène épithélial de membrane (EMA) CD138 et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) [89].

L'immunoréactivité de la protéine S100-B semble limitée au cytoplasme des spirales sécrétoires eccrines.

➤ Les glandes apocrines : sont positives pour le CAM5.2 ,EMA, BerEP4,CD138 et SOX10 au niveau de la composante sécrétoire [93],la composante canalaire exprime EMA , CEA [89].

✓ Les glandes sébacées : expriment plusieurs anticorps :l'EMA,CK4,CK1 mais également CK7, Ber-EP4, Factor XIIIa, récepteurs aux androgènes, p53, adipophilin, récepteurs aux progestérones [94].

✓ Les follicules pileux : expriment CD34,CD138 ainsi que de nombreuses cytokératines à savoir CK1, CK14, CK10, CK13 [95].

▪ **L'hypoderme** : fait principalement de lobules d'adipocytes matures exprimant Ps100 [96].

II.5.2 Classification multidimensionnelle des voies du mélanome OMS 2023 (Annexe 1) (113)

Au début des années 2010, un système évolutif qui prend en compte plusieurs aspects de la maladie, allant des caractéristiques moléculaires aux facteurs cliniques et pathologiques a émergé [97], ce qui a conduit en 2018 au développement d'un nouveau système de classification avec neuf « 09 » sous-types de mélanome, élaboré par l'OMS et basé sur le système clinicopathologique traditionnel de Clark-McGovern [98,99]. Chaque sous-type présente des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histopathologiques et génomiques distinctes [100].

Le concept de classification des mélanomes en fonction du degré d'endommagement solaire chronique ou *cumulative solar damage* (CSD) de la peau environnante s'appuie sur le fait que les mélanomes se développant sur une peau exposée au soleil, avec peu d'élastose solaire, présentent des altérations génétiques différentes de celles observées sur une peau exposée au soleil présentant une élastose marquée.

L'élastose est divisée en 3 grades [101] : élastose solaire légère (grade I) est définie par la présence de fibres élastotiques isolées dans le derme visibles à un grossissement de 20x, tandis qu'une élastose modérée (grade II) se caractérise par des fibres altérées en amas ou faisceaux. En revanche, une élastose sévère (grade III), caractéristique des mélanomes à CSD élevé, est définie par la présence d'amas homogènes de matériel élastotique ayant perdu leur texture fibrillaire individuelle.

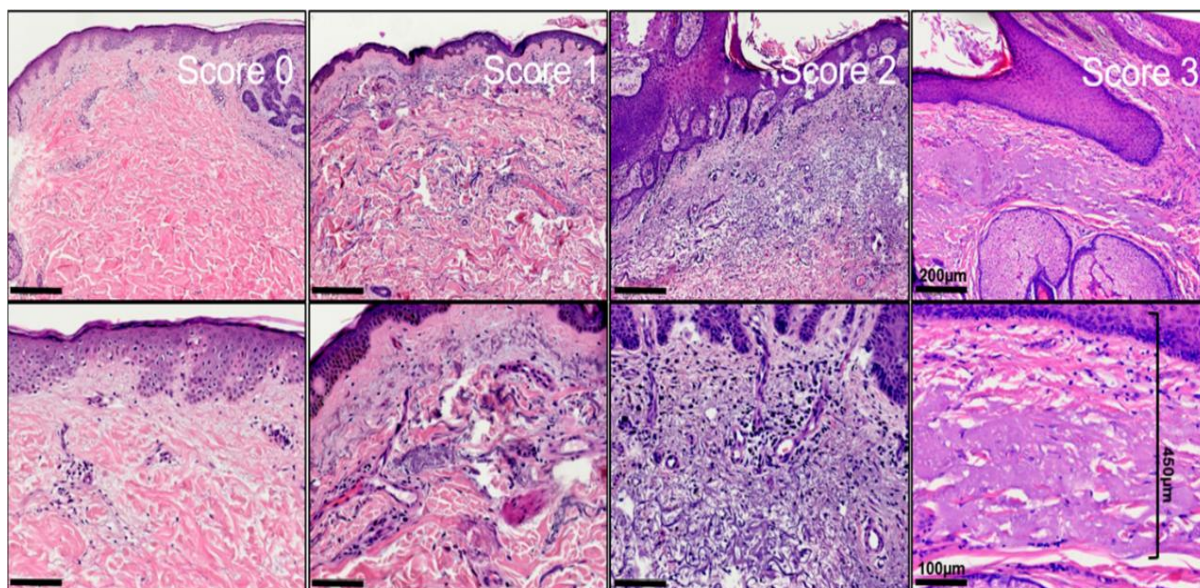


Figure 6 : Grading de l'élastose solaire [101].

II.5.2.1 La voie I (pathway I) Low-CSD Melanoma/Superficial Spreading Melanoma ou mélanome à extension superficielle (SSM) :

C'est le sous type le plus fréquent de mélanome dans les pays occidentaux. C'est le plus fréquent des mélanomes à faible dommage solaire cumulatif (CSD), l'exposition solaire cumulative antérieure est généralement faible à modérée, c'est-à-dire insuffisante pour provoquer une élastose solaire marquée [97].

Ce sous-type de mélanome se localise principalement sur les parties du corps exposées au soleil. Ainsi, chez les hommes, le dos est l'emplacement le plus fréquent pour ce type de mélanome, tandis que chez les femmes, il se situe davantage à l'arrière des jambes ou au niveau des mollets [97].

La plupart des mélanomes SSM présente une mutation *BRAFV600E*[102]. Ces mélanomes surviennent le plus souvent de Novo mais les nævus communs ou conventionnels sont aussi des précurseurs de ce sous-type de mélanome. Ces nævus apparaissent généralement au

cours des deux premières décennies de la vie et, dans la majorité des cas, présentent des mutations *BRAF* V600E, tandis qu'une minorité présente plutôt des mutations *NRAS* [103]. La plupart des mélanomes à faible dommage solaire cumulatif (CSD) appartiennent à la catégorie décrite simultanément par McGovern sous le nom de « mélanome pagétoïde » et par Clark *et al.* sous le nom de « mélanome à extension superficielle » (SSM), comme mentionné précédemment [104].

▪ **Caractéristiques cliniques**

Le mélanome à extension superficielle se développe lentement selon une phase de croissance radiale, avant d'évoluer vers une phase verticale. Il se présente comme une lésion pigmentée asymétrique, aux contours irréguliers et à la pigmentation hétérogène [105].

▪ **Caractéristiques dermoscopiques**

Le mélanome SSM présente une combinaison de structures dermoscopiques variées : asymétrie marquée, voile bleu-blanc, pseudopodes, globules irréguliers et structures de régression. Le voile bleu-blanc est un signe fort évocateur de ce type [106].

▪ **Histopathologie**

L'histopathologie du mélanome à extension superficielle (SSM) est principalement définie par les caractéristiques de sa phase de croissance horizontale ou radiale (RGP), qu'une phase de croissance verticale (VGP) soit présente ou non. Dans la RGP, on observe une prolifération intra épidermique prédominante de grands mélanocytes épithélioïdes, disposés le long de la jonction dermo-épidermique, avec une forte tendance à former des amas. Il existe également une dispersion des cellules néoplasiques dans l'épiderme, appelée migration pagétoïde. Les lésions sont souvent fortement pigmentées et bien circonscrites [107].

Dans le derme, on observe généralement une fibroplasie diffuse, et certaines zones montrent une perte de cellules tumorales, ce qui peut indiquer une régression partielle (ou parfois complète) dans la RGP. Une certaine élastose solaire est présente dans la plupart des cas de SSM/mélanome à faible CSD, mais elle est définie comme légère à modérée [107].

Les SSM se développent souvent sur nævus associés, notamment des nævus congénitaux superficiels, communs acquis ou dysplasiques [102].

Pour classer les mélanomes de manière pratique, tout mélanome sur peau non glabre sans élastose solaire ou avec une élastose solaire légère à modérée devrait être classé comme à faible CSD [101].

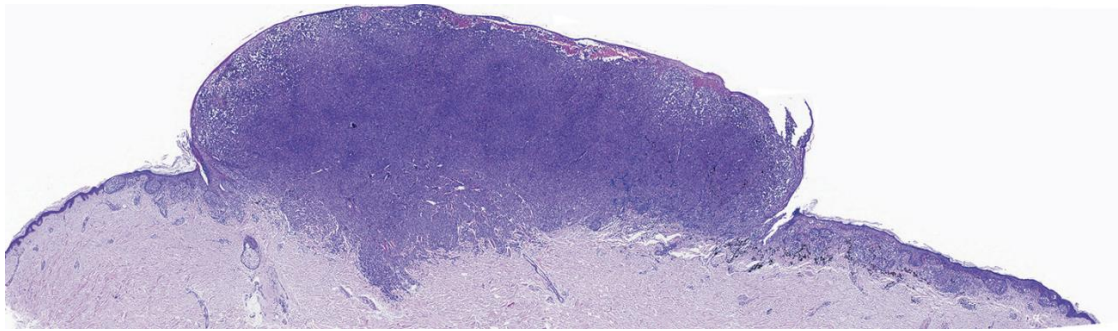


Figure 7: Mélanome SSM avec croissance radiale et verticale[108].

II.5.2.2 La voie II (pathway II) high-CSD, lentigo maligna melanoma ou Lentigo malin

Ce type de mélanome est moins fréquent que le mélanome à extension superficielle (SSM) ou à faible CSD, mais son incidence augmente, en particulier dans les populations fortement exposées au soleil, notamment chez les travailleurs en extérieur et certains adeptes des expositions solaires récréatives. Par définition, ces mélanomes apparaissent sur des zones de peau présentant une élastose solaire sévère, ou de grade III [101].

▪ Caractéristiques cliniques

Comparé au mélanome à extension superficielle (SSM), le mélanome de type lentigo malin (LMM) tend à être moins bien délimitée, tant cliniquement qu'histologiquement, avec parfois une extension microscopique du mélanome bien au-delà de la bordure visible. Cela est associé à une tendance accrue aux récidives locales et conduit à recommander des exérèses avec des marges cliniques plus larges. Comme pour toutes les formes de mélanome en phase de croissance radiale (RGP), les lésions évoluent des stades de tache à plaque et finissent par répondre aux critères ABCDE (voir annexe 3). La croissance tumorale verticale (VGP) peut se développer dans ces lésions à tout moment, bien que la progression du LMM semble plus lente que celle du SSM. Dans certains cas, la VGP est desmoplastique. La pigmentation est moindre que dans le SSM, et certaines lésions de LMM sont presque ou totalement amélanotiques, ce qui peut entraîner un diagnostic initial erroné d'inflammation et compliquer la définition des marges [109].

▪ Caractéristiques dermoscopiques (voir annexe 4)

Les critères dermoscopiques associés au lentigo maligna traduisent une progression caractéristique des altérations pigmentaires. Dans les premiers stades, la pigmentation apparaît autour des follicules pileux sous forme de cercles, demi-cercles ou cercles

concentriques, généralement de teinte grisâtre. Avec l'évolution, on observe la présence de points et globules gris périfolliculaires, organisés en motif annulaire-granulaire, typiquement bleu-gris. À un stade plus avancé, des structures rhomboïdales ou lignes angulées apparaissent dans les zones interfolliculaires, formant des figures en losange. Finalement, on note l'apparition de plages pigmentées homogènes traduisant une oblitération des follicules pileux, signe d'un envahissement plus profond de l'épiderme[106].

▪ Histopathologie

Les mélanomes de type lentigo malin (LMM) ou à fort dommage solaire cumulatif (CSD) high CSD melanoma doivent, par définition, montrer une élastose solaire de grade III. Comme pour tous les mélanomes, les caractéristiques histologiques distinctives sont particulièrement visibles en phase de croissance radiale (RGP), lorsqu'elle est présente [110].

Les caractéristiques sont généralement mieux évaluées à la périphérie de la lésion, caractérisées par de grandes cellules avec une migration pagétoïde à proximité de leur emplacement initial [110].

Les caractéristiques des mélanomes à forte exposition cumulative au soleil (high-CSD) peuvent parfois se superposer au schéma des mélanomes de type SSM (superficial spreading melanoma). Une élastose solaire modérée à sévère est essentielle pour le diagnostic de mélanome high-CSD, mais elle n'est pas suffisante à elle seule, car des mélanomes low-CSD/SSM peuvent également apparaître sur des zones de peau fortement endommagées par le soleil. Comparativement aux SSM, les mélanomes high-CSD montrent moins de formations de nids et une plus forte tendance à une prolifération lentigineuse (basale) de cellules uniques le long de la jonction dermo-épidermique. Ce schéma lentigineux, crucial pour le diagnostic des proliférations mélanocytaires bénignes et malignes, semble être associé à des mutations spécifiques, comme celles des gènes *NRAS* et, plus rarement, *KIT*. Contrairement aux lentigos solaires et autres lentigines, les crêtes épidermiques (rete ridges) tendent à être effacées plutôt qu'élargies, l'épiderme est aminci, et la prolifération des cellules est au moins localement continue plutôt qu'intermittente[111].

Dans certaines régions, on peut observer des nids au niveau des sommets et des côtés des crêtes allongées, parfois reliant des crêtes adjacentes, ce qui peut imiter un naevus dysplasique. Cependant, contrairement aux naevus dysplasiques, ce schéma reste focalisé à l'intérieur de la lésion, sans symétrie autour d'un composant central dermique naevique, et il est non uniforme à travers la lésion. Il peut y avoir des zones apparemment non atteintes,

ainsi que des signes de régression de la prolifération radiale (RGP), avec de la fibroplasie dermique et une absence de cellules tumorales dans le derme et l'épiderme. Ces mélanomes ne sont généralement pas associés à un naevus précurseur, contrairement aux mélanomes low-CSD, et, lorsque des cellules naeviques résiduelles sont présentes, l'association semble être fortuite. Les lésions sans prolifération radiale, comme les mélanomes nodulaires présents dans une peau à forte exposition solaire, pourraient être classées en « mélanomes nodulaires/high-CSD », bien que cela n'ait pas été abordé directement dans la dernière édition de la Classification des tumeurs de la peau de l'OMS [112].

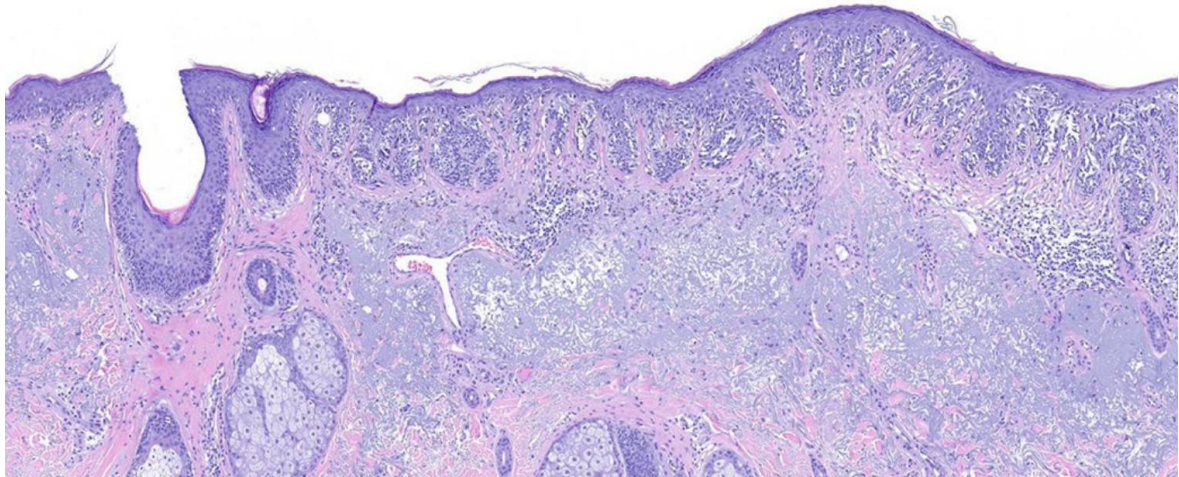


Figure 8: Lentigo malin in situ sur une peau avec d'importants dommages actiniques chroniques high CSD[102].

II.5.2.3 La voie III (pathway III) Mélanome desmoplastique

Le mélanome desmoplastique survient le plus souvent sur une peau fortement exposée au soleil (high CSD). Ce type de mélanome pourrait faire partie de la voie II, du moins dans les cas à *High CSD*, mais il a été jugé suffisamment distinctif pour être classé séparément dans la classification de 2018, et n'est pas nécessairement associé à une prolifération radiale (RGP) ou à une composante in situ [113].

Le composant desmoplastique de ces tumeurs se présente sous forme de prolifération de cellules fusiformes dans la phase de croissance verticale (VGP), avec des cellules individuelles séparées par des fibres de collagène, un motif de croissance « desmoplastique » qu'il faut distinguer des cellules qui sont en continuité les unes avec les autres [114].

▪ Caractéristiques cliniques

Le mélanome desmoplastique peut se manifester comme une tumeur ferme semblable à une cicatrice. Les lésions sont souvent amélanotiques ou faiblement pigmentées, et le diagnostic

différentiel de mélanome n'est pas toujours évident pour le clinicien. Dans d'autres cas, une tache pigmentée préexistante peut être le site de développement de la tumeur. Les lésions sont généralement endophytique, plutôt que de former un nodule[97].

▪ **Caractéristiques dermoscopiques**

À l'examen dermoscopique, le mélanome desmoplastique présente des caractéristiques peu spécifiques, souvent difficiles à identifier. Il se manifeste généralement par des zones dépigmentées ou hypopigmentées, des structures de régression (telles que des zones blanches brillantes ou un "peppering" bleu-gris), et un réseau pigmenté peu visible voire absent. Des structures cristallines (lignes blanches brillantes parallèles ou perpendiculaires) peuvent être observées sous dermoscopie polarisée[115,116].

Les structures vasculaires, lorsqu'elles sont présentes, sont souvent atypiques, notamment des vaisseaux linéaires irréguliers ou polymorphes. L'absence de critères pigmentaires classiques du mélanome rend son diagnostic dermoscopique particulièrement difficile, surtout dans les formes amélanotiques ou peu pigmentées [115].

▪ **Histopathologie**

L'histopathologie du mélanome desmoplastique a été récemment revue. Dans la plupart des cas, il existe un composant RGP in situ/invasif, avec des caractéristiques générales similaires à celles du LMM. La pigmentation est souvent faible ou absente. Dans certains cas, une prolifération jonctionnelle discrète ne répond pas aux critères de mélanome in situ, et dans un petit nombre de cas, il n'y a pas du tout de composant jonctionnel. Les tumeurs dans le derme sont composées de cellules fusiformes qui peuvent présenter un motif de fibres ondulées ou sinusoïdales, évoquant une différenciation schwannienne. Des formes « pures » et « mixtes » de DM ont été décrites. Dans la composante pure, les cellules de la lésion sont séparées individuellement par de fines fibres de collagène, qui semblent avoir été synthétisées par la tumeur. Dans les tumeurs mixtes, il existe une composante où les cellules sont en continuité les unes avec les autres, ce qui constitue un motif de croissance épithélial. Dans les zones mixtes ou épithéliales, il peut y avoir des mitoses et de la pigmentation ; cependant, ces caractéristiques sont généralement absentes dans les composantes pures du DM. La composante desmoplastique est généralement hautement infiltrante et s'étend dans les septas du pannicule sous-cutané selon un motif subtil qui peut toucher les marges de l'échantillon de manière discrète. Une caractéristique spécifique est la présence amas

lymphoïdes , ce qui pourrait être corrélé avec la charge mutationnelle élevée observée dans ces tumeurs [113].

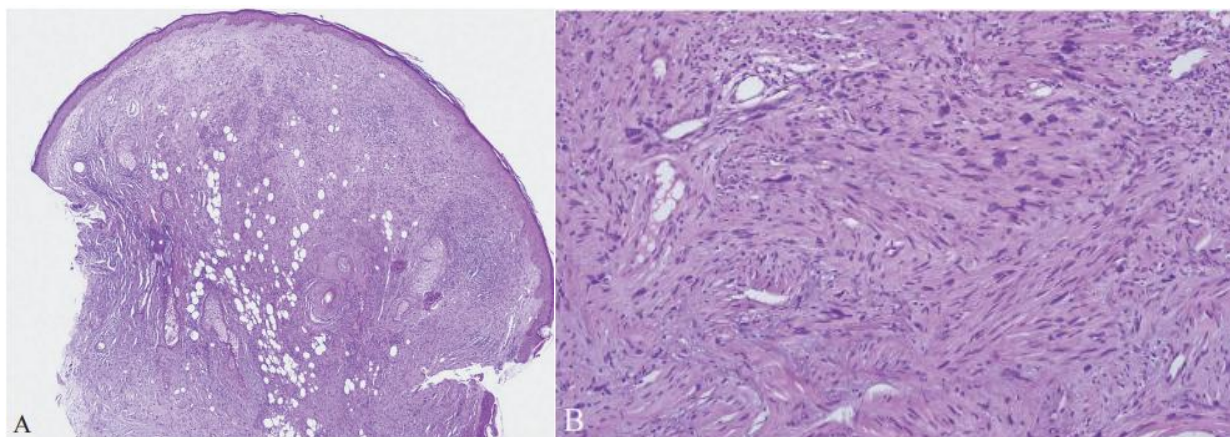


Figure 9:Mélanome desmoplastique (A) Gx4 (B) Gx20 [108].

▪ Marqueurs immunohistochimiques (IHC)

Les cellules de la composante « pure » du DM réagissent positivement avec les anticorps anti-pS100 et Sox10, mais pas avec les marqueurs mélanocytaires plus spécifiques tels que HMB-45 et Melan-A/Mart1. En revanche, dans le « DM mixte », qui présente à la fois une composant épithélioïde et desmoplastique et qui a un pronostic plus défavorable, il peut y avoir une coloration du composant épithélioïde avec ces marqueurs ainsi que du composant in situ [117].

II.5.2.4 La voie IV (pathway IV) Mélanome spitzoïde

Étant donné que le mélanome spitzoïde partage de nombreuses caractéristiques histopathologiques avec le nævus de Spitz, il s'agit de l'une des lésions les plus difficiles à diagnostiquer en dermatopathologie [118]. Dans le passé, les mélanomes étaient classés comme étant de type spitz sur la base de caractéristiques cytomorphologiques,. Cependant, les analyses génomiques ont révélé que la plupart des cas présentant des traits génomiques de mélanomes à faible CSD, avec des mutations fréquentes du *BRAFV600E*. Dans la classification révisée de l'OMS 2018, le mélanome de Spitz (MS) A été défini comme l'équivalent malin du nævus de Spitz (NS), défini à la fois morphologiquement et génomiquement. Les lésions présentant des caractéristiques génétiques et/ou histopathologiques intermédiaires sont appelées tumeurs atypiques de Spitz (TAS). Les nævus de Spitz sont plus courants chez les enfants, tandis que les TAS et MS sont

probablement plus fréquents dans les groupes d'âge plus avancés. Les facteurs de risque pour le développement de NS et de mélanomes restent inconnus [119].

Les lésions finalement diagnostiquées comme des mélanomes de Spitz (MS) tendent à différer des nævus de Spitz (NS) en étant plus grandes, parfois ulcérées, et en présentant un historique de croissance et de changement progressifs et continus [118].

▪ **Caractéristiques dermoscopiques**

Le mélanome spitzoïde se caractérise en dermoscopie par une asymétrie des structures spitzoïdes telles que les stries périphériques, les globules et les vaisseaux punctiformes. Il peut parfois imiter un nævus de Spitz, en particulier lorsque la lésion est symétrique, ce qui complique le diagnostic. Des éléments comme le réseau négatif ou la dépigmentation réticulaire renforcent la suspicion de mélanome. La probabilité qu'une lésion spitzoïde symétrique soit un mélanome augmente avec l'âge, justifiant une approche prudente, notamment après 12 ans.

▪ **Histopathologie**

Le mélanome spitzoïde peut se développer de novo ou être associé à un naevus de Spitz préexistant. Il se caractérise généralement par un degré plus élevé d'atypie cytologique que le naevus de Spitz. Les mélanocytes, qui peuvent être de forme épithélioïde ou fusiforme, présentent des noyaux larges, pléomorphes et hyperchromatiques, avec des nucléoles basophiles à éosinophiles proéminents. Les nucléoles peuvent représenter jusqu'à la moitié du diamètre des noyaux. Dans le mélanome spitzoïde, les mélanocytes présentent fréquemment des noyaux contenant plusieurs nucléoles, dont certains sont de forme irrégulière. Les mélanocytes multinucléés, communément observés dans les naevus de Spitz, peuvent également être présents dans certains mélanomes spitzoïdes. Des "corps de Kamino" globulaires et éosinophiles, caractéristiques, se trouvent à l'interface [118].

Les cellules s'étendent dans le derme papillaire et souvent jusqu'au derme réticulaire [97,120].

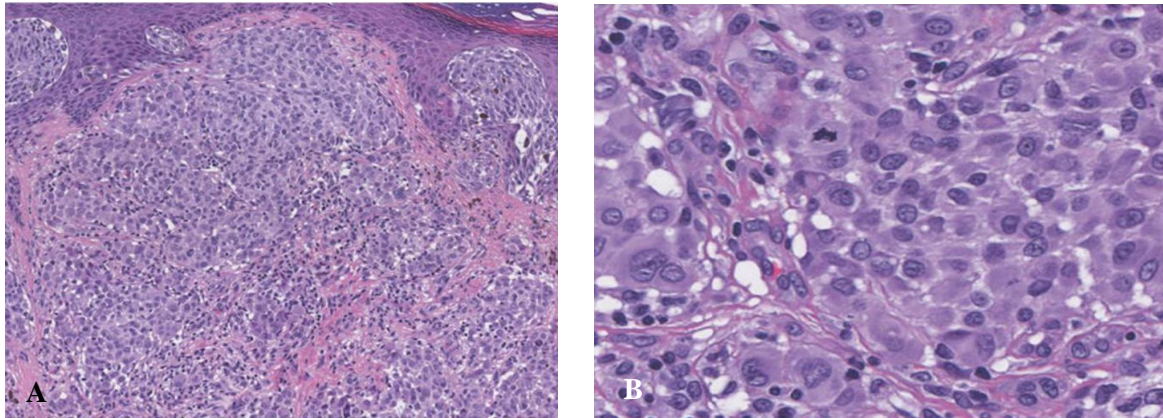


Figure 10: Mélanome spitzoïde (A) Gx10 (B) avec une figure mitotique Gx20 [102].

II.5.2.5 La voie V (pathway V) Mélanome acral

Le mélanome acral (MA) ou mélanome acro-lentigineux (MAL) désigne les mélanomes qui se développent sur la peau glabre, des faces volaires des doigts et orteils, des paumes, des plantes des pieds et des lits unguéaux. Le mélanome acral est observé à fréquence similaire dans la plupart des groupes ethniques à travers le monde et représente le sous-type le plus fréquent de mélanome chez les personnes peu susceptibles de développer des mélanomes CSD (comme les personnes d'origine asiatique, africaine et d'autres populations de couleur), en raison de l'incidence réduite des mélanomes à faible et forte exposition solaire dans ces groupes [121].

L'étiologie de ces mélanomes reste incertaine. Les rayons UV ne jouent pas un rôle significatif, et l'on soupçonne depuis longtemps que ces lésions pourraient être induites par un traumatisme. Deux études récentes ont montré que les mélanomes acraux surviennent souvent dans des zones de stress physique, comme les lignes de flexion et la région du talon, probablement en raison de mouvements répétitifs ou de traumatismes fréquents à ces sites. Le pronostic est généralement mauvais pour les MA, en raison notamment d'un diagnostic souvent tardif[122].

Les mélanomes acraux présentent une faible charge de mutations ponctuelles, mais une incidence élevée de variations du nombre de copies, avec de multiples amplifications de gènes tels que *CCND1* (cycline D1) et *KIT*. Le spectre des mutations conductrices dans les mélanomes acraux diffère également de celui des mélanomes situés sur les zones de peau exposées au soleil. Seule une petite fraction des mélanomes acraux présente des mutations ponctuelles dans les gènes *BRAF* et *TERT*[123].

▪ Caractéristiques cliniques

Le mélanome acral (MA) débute généralement sous forme d'une macule ou d'une plaque pigmentée aux bords mal définis et à la coloration hétérogène, similaire à d'autres mélanomes à croissance radiale (SSM, LMM). Il s'élargit progressivement selon un mode de croissance radiale (RGP). Bien que l'extension dans le derme puisse induire un épaissement épidermique, l'épaisseur du stratum corneum des zones acrales tend à maintenir une apparence cliniquement plane. À un stade plus avancé, l'apparition d'un nodule marque le début de la croissance verticale (VGP), pouvant s'accompagner d'une ulcération, avec protrusion du nodule à travers le stratum corneum. En localisation sous-unguéale, le MA se manifeste par une mélanonychie longitudinale ou totale, parfois associée au signe de Hutchinson [97,106].

▪ Caractéristiques dermoscopiques

La peau acrale est caractérisée en dermoscopie par la présence de dermatoglyphes, constitués par l'agencement parallèle des sillons et crêtes, correspondant respectivement aux crista limitans et crista profunda intermedia. Le motif dermoscopique parallèle des crêtes (*Parallel Ridge Pattern*), défini par une pigmentation en bande le long des crêtes épidermiques, est la caractéristique dermoscopique prototypique du mélanome acral. Ce motif peut être observé dès les stades précoces, souvent comme seul motif présent, mais aussi dans les formes avancées [106].

▪ Histopathologie

Les mélanomes acraux se présentent le plus souvent sous un modèle lentigineux de prolifération, et sont désignés sous le terme de mélanomes acro-lentigineux (MAL). Les MAL sont réputés pour leurs contours mal définis, les cellules à la périphérie des lésions apparaissent en cellules isolées plutôt qu'en nids cellulaires. Des anomalies génomiques ont également été observées dans des mélanocytes morphologiquement normaux au-delà de la périphérie de la phase de croissance radiale (RGP) identifiable histologiquement, créant un « effet de champ » [122]. Ce phénomène « d'effet de champ » correspond à la présence d'altérations génétiques dans des cellules mélanocytaires morphologiquement normales, situées en périphérie de la lésion. Il reflète une extension moléculaire au-delà des limites histologiques visibles, en particulier au-delà de la phase de croissance radiale. Cela explique la difficulté à définir précisément les marges d'exérèse des mélanomes acro-lentigineux, caractérisés par des contours flous et une extension latérale insidieuse.

La phase de croissance verticale (VGP) peut être constituée de cellules fusiformes avec ou sans un modèle de croissance desmoplastique. Ce type diffère probablement des mélanomes desmoplastiques (DM) observés dans la peau à haute exposition solaire (high-CSD) en ayant une charge mutationnelle tumorale plus faible. Ces mélanomes sont plus susceptibles d'être associés au neurotropisme, et il est courant d'observer des mélanomes acrales, en particulier sous-unguéaux, envahir les structures osseuses, sans doute parce que l'os est localisé plus superficiellement à ces endroits [97].

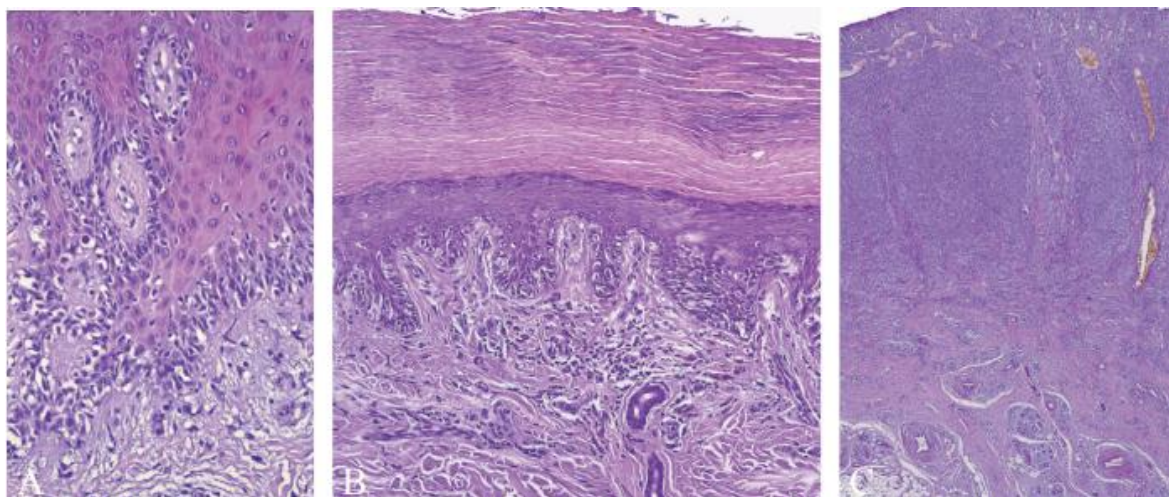


Figure 11: Mélanome acrolentigineux (A) in situ Gx20 (B) Gx10 (C) avec composante verticale Gx4 [108].

II.5.2.6 La voie VI (pathway VI) Mélanome muqueux

Défini comme un mélanome apparaissant dans un revêtement muqueux, ce type de lésion survient le plus souvent dans les sites génitaux, les cavités buccale et nasale, et la conjonctive, plus rarement dans d'autres muqueuses. Ces mélanomes apparaissent avec une fréquence à peu près égale dans toutes les races et représentent donc une proportion notable des mélanomes dans les régions à faible risque où la population blanche est moins présente. Les facteurs de risque restent largement inconnus, car aucune association n'a été démontrée avec l'exposition solaire, ni aucun rôle pathogène lié à des carcinogènes chimiques ou à des virus [124].

▪ Caractéristiques cliniques

Les mélanomes des muqueuses peuvent évoluer par une phase de croissance radiale (RGP) qui présente les caractéristiques « ABCDE » (voir annexe 3) et peut être détectée cliniquement dans des zones visibles comme la vulve, la cavité buccale et la conjonctive.

Les lésions situées dans les sinus nasaux ou, parfois, dans les organes viscéraux, passent presque toujours inaperçues lorsqu'elles sont entièrement en RGP[97].

▪ **Caractéristiques dermoscopiques**

En dermoscopie, le mélanome muqueux se manifeste par une organisation asymétrique, souvent sans structure définie, avec la présence de couleurs multiples (bleu, gris, blanc), fortement évocatrices de malignité. Les critères classiques ABCDE sont peu fiables, mais un score ≥ 4 (≥ 3 couleurs, voile bleu ou blanc, vaisseaux irréguliers) peut aider au diagnostic[106].

Le mélanome conjonctival présente une pigmentation foncée avec points irréguliers confluents, souvent associés à une teinte grise et à des vaisseaux linéaires nourriciers. L'absence de kystes et la présence de signes de régression renforcent la suspicion [106].

▪ **Histopathologie**

La phase de croissance radiale des mélanomes muqueux montre typiquement un modèle lentigineux de prolifération de cellules uniques, tendant à devenir confluent à l'interface des membranes muqueuses squameuses. Ces lésions sont appelées « mélanomes lentigineux muqueux ». Habituellement, on n'observe pas d'élastose solaire, sauf dans des zones exposées comme la conjonctive, où des dommages solaires peuvent être étiologiques. Toutefois, les analyses génétiques des mélanomes conjonctivaux montrent qu'ils sont apparentés à d'autres voies de mélanomes (c.-à-d., un mélange de mélanomes à fort CSD et à faible CSD)[125]. Il peut y avoir une tendance à la formation de nids et une dispersion pagétoïde dans l'épithélium, bien que cela reste limité comparativement au mélanome à extension superficielle (SSM) et survient dans des stades plus avancés de la lésion. Lorsque la phase de croissance verticale (VGP) apparaît, elle forme une tumeur comparable à celle d'autres voies du mélanome. Un modèle desmoplastique de VGP est parfois observé, différant probablement du mélanome desmoplastique (DM) sur peau à fort CSD par de nombreux aspects, y compris la charge mutationnelle [125].

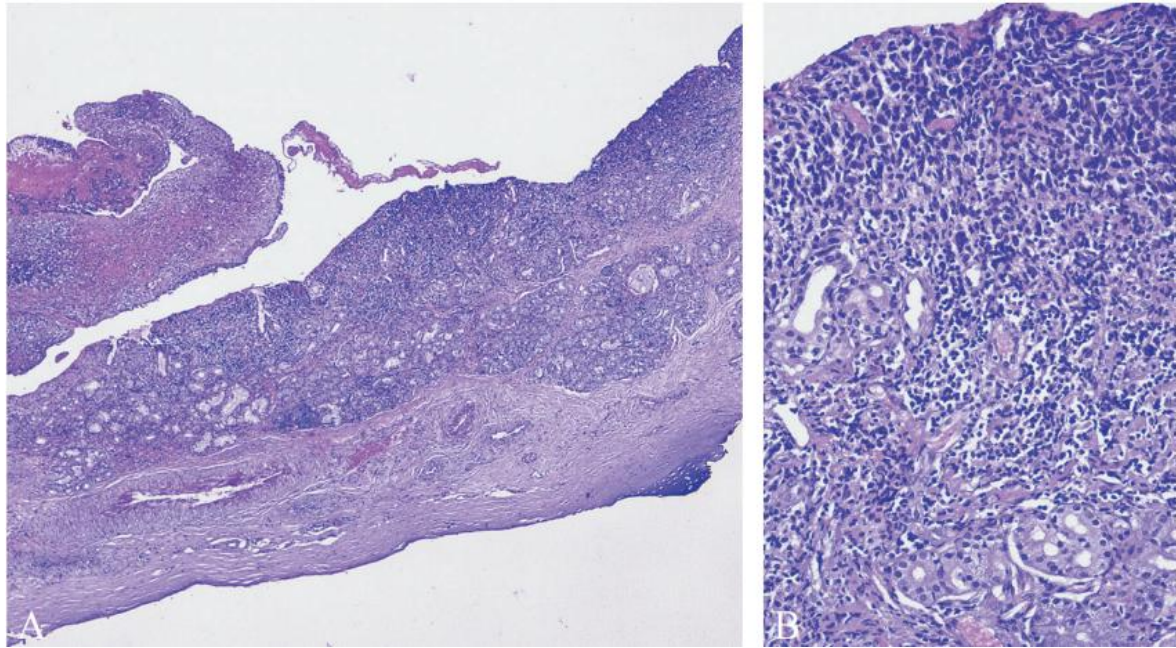


Figure 12: Mélanome de la cavité nasale (A) Gx4 (B) Gx20 [108].

II.5.2.7 La voie VII (pathway VII) Mélanome développé sur nævus congénital

Les nævus mélanocytaires congénitaux géants (NMCG) sont présents chez environ 0,1 % des nouveau-nés vivants. Lorsqu'ils sont présents, ces lésions ont un risque d'environ 6 % d'évoluer en mélanome. Tant les enfants que les adultes peuvent être affectés par un mélanome issu d'un nævus congénital géant. Jusqu'à 95 % des GCMN possèdent des mutations du gène *NRAS*, et des mutations dans les gènes *BRAF*, *MC1R*, *TP53* et *GNAQ* ont également été identifiées. Une approche thérapeutique individualisée est nécessaire, bien que les critères diagnostiques et pronostiques demeurent controversés [97,126].

▪ Caractéristiques cliniques

Les mélanomes peuvent se développer dans la composante jonctionnelle ou dermique des nævus congénitaux. Les lésions qui se développent dans la composante jonctionnelle avec une phase de croissance radiale (RGP) peuvent présenter des caractéristiques similaires à celles des mélanomes à faible exposition aux UV (low-CSD), tandis que les lésions qui se développent dans la composante dermique présentent des caractéristiques distinctes. Le développement d'un mélanome peut être cliniquement masqué par le nævus de fond, souvent pigmenté et parfois pileux. Il est nécessaire de différencier ces cas du phénomène de nodules cellulaires et prolifératifs dans les nævus congénitaux, qui sont des lésions bénignes apparaissant typiquement au cours de la première année de vie, nécessitant généralement, mais pas toujours, une biopsie [127]

▪ Histopathologie

Les mélanomes se développant dans le composant jonctionnel des nævus congénitaux ressemblent généralement, sur le plan histologique, aux mélanomes à extension superficielle (SSM), et parfois aux lentigos malins (LMM). Ces lésions peuvent évoluer depuis un stade in situ vers une invasion superficielle en phase de croissance radiale (RGP), puis vers des nodules en phase de croissance verticale (VGP). Le nævus congénital de fond est présent en continuité avec le mélanome [126].

Les mélanomes qui se développent dans le composant dermique d'un nævus présentent des défis diagnostiques en raison de leur complexité morphologique. Ils peuvent apparaître sous forme de nodules ou de masses tumorales, constituées de cellules épithélioïdes, fusiformes, ou de petites cellules rondes bleues, et peuvent imiter les caractéristiques de divers types de sarcomes, comme les schwannomes malins ou tumeurs malignes des gaines de nerfs périphériques (MPNST), les rhabdomyosarcomes et les liposarcomes. Les nodules prolifératifs doivent être différenciés d'un mélanome de siège dermique développé sur nævus mélanocytaire congénital, et peuvent également imiter un mélanome naevoïde. Les principaux critères en faveur du mélanome sont un aspect nodulaire expansif nettement délimité, une nécrose et des atypies cyto-nucléaires marquées (hypertrophie nucléaire, pléomorphisme, hyperchromasie et nucléoles proéminents), de nombreuses figures mitotiques et des mitoses atypiques [97,127].

Le mélanome développé sur un nævus congénital et les nodules prolifératifs peuvent exprimer le PRAME, de sorte que son utilité n'est pas claire. En revanche, la perte d'expression de H3K27me3 peut constituer un argument en faveur d'un mélanome développé sur un nævus congénital, tandis que son expression est généralement conservée dans les nodules prolifératifs bénins [128].

II.5.2.8 La voie VIII (pathway VIII) Mélanome développé sur nævus bleu

Le mélanome sur nævus bleu (MBN), terme privilégié au terme « nævus bleu malin » et introduit par Allen et Spitz [129], désigne un mélanome apparaissant comme une nouvelle population de cellules, généralement dans le contexte d'un nævus bleu cellulaire (NBC) préexistant, lui-même souvent présent dans un nævus bleu plus banal [97].

▪ Caractéristiques cliniques

Il se présente comme une lésion pigmentée de couleur bleu-noir, parfois asymétrique, dont la taille augmente progressivement. Les signes d'alerte comprennent un changement de couleur, une croissance rapide, une ulcération, ou l'apparition de symptômes tels que saignement ou prurit. Ces transformations peuvent survenir sur un nævus préexistant longtemps stable, notamment en région difficile d'inspection comme le cuir chevelu ou le dos [130].

▪ Caractéristiques dermoscopiques

Sur le plan dermoscopique, le nævus bleu se manifeste typiquement par une pigmentation homogène de teinte bleu acier ou gris-bleuté, sans structure interne identifiable, avec des bords bien délimités.

À l'inverse, le mélanome développé sur nævus bleu présente une pigmentation hétérogène, mêlant des tons de bleu, noir, gris et blanc. Il peut révéler plusieurs signes évocateurs de malignité : un voile bleu-blanc, des zones dépigmentées sans structure définie, des points ou globules irréguliers, des stries asymétriques, ainsi que des structures vasculaires atypiques, telles que des vaisseaux polymorphes ou en tire-bouchon [131].

▪ Histopathologie

Le MBN se présente comme une prolifération tumorale au sein d'une lésion de fond, habituellement un NBC [132], et est souvent diagnostiqué tardivement, les changements initiaux étant masqués par la lésion précurseur. Les lésions peuvent être ulcérées, mais sont souvent profondes et reconnues seulement en raison d'une augmentation de taille d'une lésion préexistante. Ces mélanomes sont caractérisés par une prolifération tumorale de grandes cellules uniformément atypiques avec une anaplasie cytologique marquée, des mitoses fréquentes, et souvent une nécrose ou ulcération. Cependant, il peut exister un chevauchement morphologique entre les cas agressifs potentiels et les NBC atypiques, ce qui laisse une certaine incertitude diagnostique. Des études génomiques peuvent aider à établir ces distinctions [133].

Le mélanome provenant d'un nævus bleu, également connu sous le nom de *melanome ex naevus bleu*, représente une forme spécifique de mélanome avec un profil génétique distinct des autres mélanomes cutanés. Ce type de mélanome partage un profil moléculaire similaire à celui du mélanome uvéal[134]. Les deux portent des mutations des gènes GNAQ et GNA11[135].

Des résultats suggèrent que le profil génétique des mutations coexistantes des gènes GNAQ ou GNA11 avec des mutations des gènes BAP1 ou SF3B1 peut aider au diagnostic histopathologique du mélanome de type nævus bleu et permettre de distinguer ce type de mélanome des mélanomes dérivés de l'épiderme [97,135].

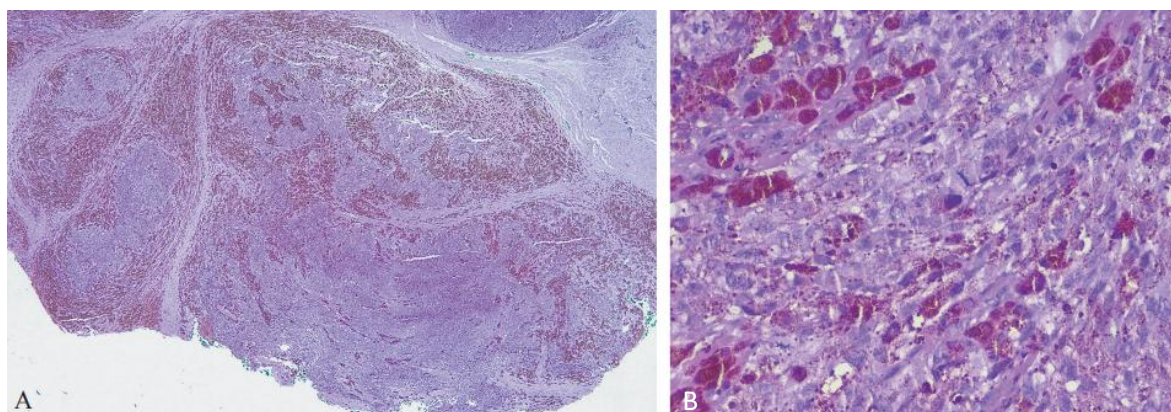


Figure 13: Mélanome sur nævus bleu (A) G x4 (B) G x20 [108].

II.5.2.9 La voie IX (pathway IX) Mélanome nodulaire

Les mélanomes nodulaires peuvent probablement survenir dans n'importe quelle voie de développement mentionnée précédemment, ce qui signifie que leurs caractéristiques épidémiologiques et génomiques sont susceptibles d'être hétérogènes [103].

▪ Caractéristiques cliniques

Les mélanomes nodulaires se présentent sous forme papulaire ou nodulaire lors de l'évaluation clinique. Ils peuvent être pigmentés, avec un pigment homogène ou hétérogène ; cependant, ils sont souvent amélanotiques, se présentant sous forme de lésion papulo-nodulaire rose. Étant tumorigènes dès le début de leur développement, les mélanomes nodulaires apparaissent comme des lésions à croissance rapide. En moyenne, les mélanomes nodulaires ont un pronostic plus défavorable que les autres types de mélanomes, bien que cette différence s'atténue, mais peut-être pas totalement, lors d'analyses multivariées [136].

▪ Caractéristiques dermoscopiques

Le mélanome nodulaire du cuir chevelu, souvent épais et invasif, peut être pigmenté ou amélanotique et montre fréquemment un aspect dermoscopique non spécifique. Pour les formes pigmentées, la règle du bleu-noir (BB rule) améliore la précision diagnostique : la présence combinée de zones bleues et/ou noires occupant ≥ 10 % de la lésion suggère une mélanine située respectivement dans le derme (bleu) et l'épiderme (noir). Cette règle aide à

différencier le mélanome nodulaire des kératoses séborrhéiques, hémangiomes, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde et nævus bleus. La présence d'ouvertures en comédo ou de lacunes, associée à du noir, est utile pour l'exclusion diagnostique.

▪ Histopathologie

Bien que relativement petits en diamètre, les mélanomes nodulaires (NM) peuvent présenter une épaisseur de Breslow importante. Ils se caractérisent par une prolifération tumorale de mélanocytes néoplasiques atypiques et mitotiquement actifs. Les tumeurs sont souvent ulcérées. Elles présentent typiquement une élévation au-dessus de l'épiderme, indiquant une croissance dans une direction ascendante. Certaines lésions, bien que principalement néoplasiques, peuvent contenir quelques mélanocytes atypiques dans l'épiderme. Par convention, si ces mélanocytes atypiques s'étendent au-delà de trois crêtes épidermiques, la lésion peut être considérée comme ayant une phase de croissance radiale préexistante (RGP), ce qui permettrait potentiellement de la classer dans l'une des autres voies de développement [137]. Autrement, les cellules lésionnelles impliquant l'épiderme dans ces lésions proviendraient probablement du nodule dermique en expansion

Les études sur les mutations récurrentes dans les gènes *BRAF* et *NRAS*, ainsi que les analyses de nombre de copies à l'échelle du génome, ont indiqué que les mélanomes nodulaires (NM) partagent les altérations génétiques des autres mélanomes se développant dans des contextes similaires (exposition chronique au soleil ou localisation anatomique) [138].

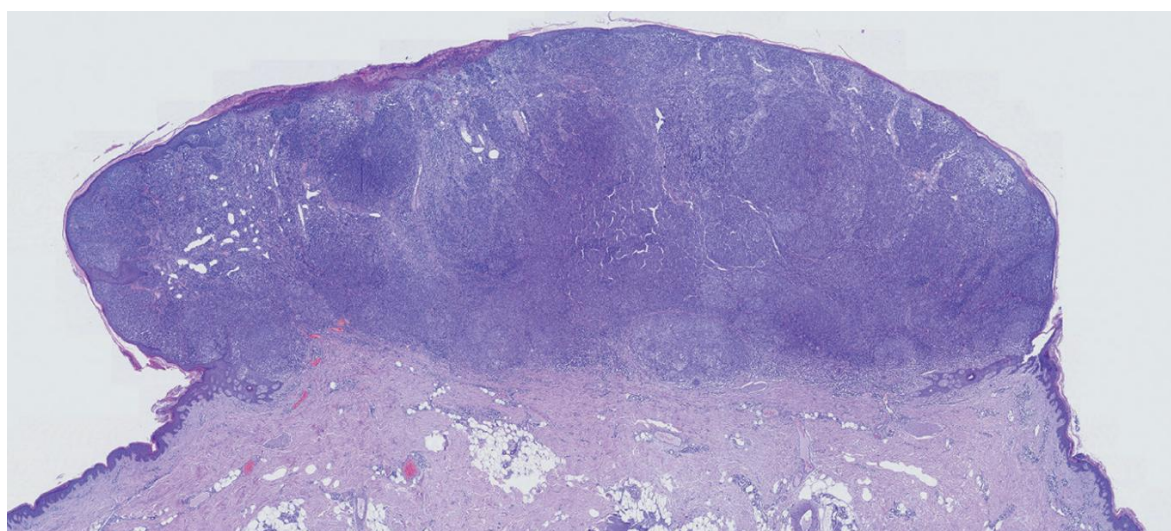


Figure 14: Mélanome nodulaire [108].

II.5.3 Facteurs histopronostiques du mélanome cutané

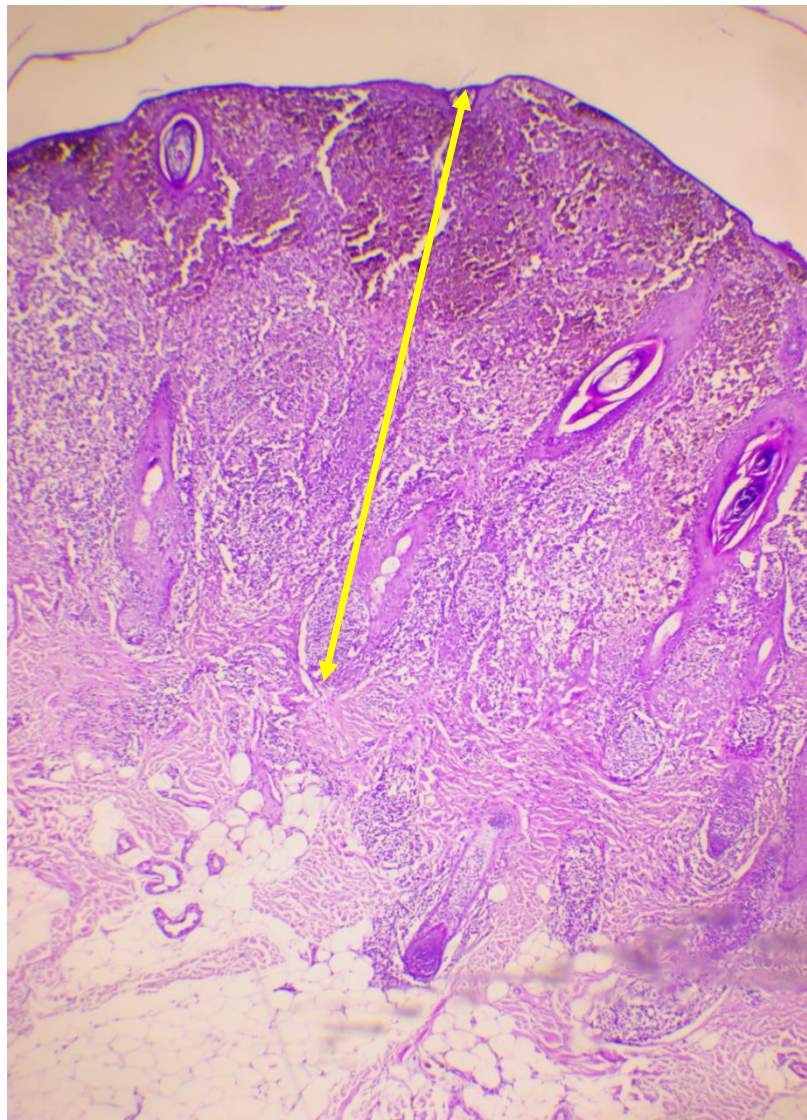
II.5.3.1 Types histologiques (décrits dans le chapitre précédent)

II.5.3.2 Épaisseur tumorale selon Breslow

Les travaux pionniers d'Alexander Breslow en 1970 ont démontré que cette mesure est le facteur pronostique le plus important. pour les patients atteints de mélanome cutané primaire localisé [139,140]. Elle est définie comme l'épaisseur de la tumeur mesurée verticalement grâce à l'oculaire micrométrique, depuis le bord supérieur de la couche granulaire de l'épiderme jusqu'aux cellules de mélanome invasives les plus profondes. Si la lésion est ulcérée, la mesure est prise depuis la base de l'ulcération jusqu'au point le plus profond de l'invasion tumorale. L'épaisseur de la tumeur est une variable continue quantitative sans seuil intrinsèque et présente une excellente reproductibilité inter- et intra-observateurs. Dans cette mesure, les embolies vasculaires, les microsattellites et l'implication des annexes cutanées ne doivent pas être inclus [141].

Selon la 8^{ème} édition du système de classification du mélanome de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (voir annexe 5), elle demeure le critère principal sur lequel les patients présentant un mélanome clinique sont évalués pour le pronostic et le stade de la maladie.

Selon cette classification il est recommandé que les mesures de l'épaisseur de la tumeur soient enregistrées au dixième de millimètre le plus proche, et non au centième. La convention pour l'arrondissement des valeurs décimales est d'arrondir vers le bas pour celles se terminant par 1 à 4 et vers le haut pour celles se terminant par 5 à 9. Ainsi, les tumeurs mesurant entre 0,95 et 1,04 mm seraient arrondies à 1,0 mm (c'est-à-dire classées T1b) dans la huitième édition. Auparavant, un sous-ensemble de ces mélanomes mesurant de 1,01 à 1,04 mm aurait été classé T2 (a : sans ulcération, b : avec ulcération) dans la septième édition. Si la tumeur est sectionnée à la base de l'échantillon, la profondeur doit être indiquée comme « au moins ____ mm », avec un commentaire précisant que l'évaluation de l'épaisseur de la tumeur est limitée et que l'épaisseur de la tumeur pourrait être plus grande. Il est recommandé de corrélérer avec un échantillon de ré-excision si cela est cliniquement indiqué [139].



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine

Figure 15 : Mesure de l'épaisseur de la tumeur (épaisseur selon Breslow) coloration H&E (Gx4)

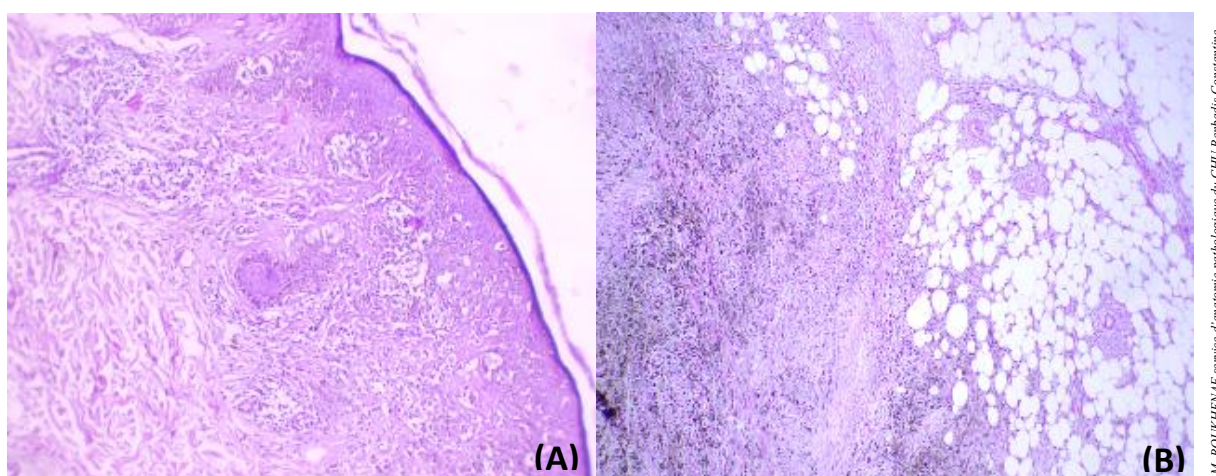
II.5.3.3 Niveau de Clark :

En 1969, Clark et ses collègues ont proposé un schéma pour décrire les mélanomes en fonction de la profondeur anatomique de leur implication. Les niveaux de Clark sont les suivants [142] :

- **Niveau I** — Confiné à l'épiderme (in situ)
- **Niveau II** — Néoplasme dans le derme papillaire sans comblement de celui-ci.
- **Niveau III** — Néoplasme présent jusqu'à la jonction entre le derme papillaire et réticulaire (comblant le derme papillaire)
- **Niveau IV** — Néoplasme s'étendant dans le derme réticulaire
- **Niveau V** — Néoplasme s'étendant dans la graisse sous-cutanée.

En ce qui concerne le pronostic, le niveau de Clark tire la majeure partie de sa valeur pronostique d'une corrélation secondaire avec l'épaisseur de la tumeur [142].

La plupart des auteurs s'accordent désormais à dire que la signification pronostique du niveau de Clark découle de sa corrélation secondaire avec l'épaisseur de la tumeur. Ackerman *et al*, ont critiqué l'utilisation du niveau de Clark comme un instrument pronostique. Selon eux, bien que le niveau de Clark ait historiquement été utilisé pour évaluer la profondeur d'invasion des mélanomes, sa signification pronostique réelle est limitée, surtout lorsqu'il est pris indépendamment d'autres facteurs plus fiables comme l'épaisseur de la tumeur et l'index mitotique [143].



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine

Figure 16 : (a) Niveau II de Clark (Gx10)

(b) Niveau V (G x4) coloration H&E.

II.5.3.4 Ulcération

L'ulcération dans les mélanomes primaires est définie comme l'absence complète de l'épiderme intact au-dessus de n'importe quelle portion de la tumeur primaire, accompagnée d'une réaction de l'hôte caractérisée par un exsudat inflammatoire aigu et fibrineux. Cette présence d'ulcération est un facteur pronostique négatif. Cependant, dans le cas où il n'y a pas de réaction de l'hôte, l'apparente ulcération pourrait être due à une section partielle de l'épiderme, un artefact causé par les techniques de coupe des tissus au laboratoire, et dans ce cas, il ne faut pas désigner la tumeur comme ulcérée. Si un doute persiste quant à savoir si l'ulcération est d'origine traumatique ou iatrogène, la tumeur doit être classée comme une tumeur primaire ulcérée [140]. L'ulcération est un indicateur pronostique négatif pour le mélanome, et en combinaison avec l'épaisseur de Breslow, elle détermine le stade de la tumeur. Lorsque l'ulcération est présente, elle indique une évolution plus agressive de la maladie, avec un pronostic généralement moins favorable. En conséquence, l'ulcération

influence le classement du mélanome selon le système de stadification de l'AJCC, où elle peut faire évoluer la tumeur vers un stade plus avancé [144].

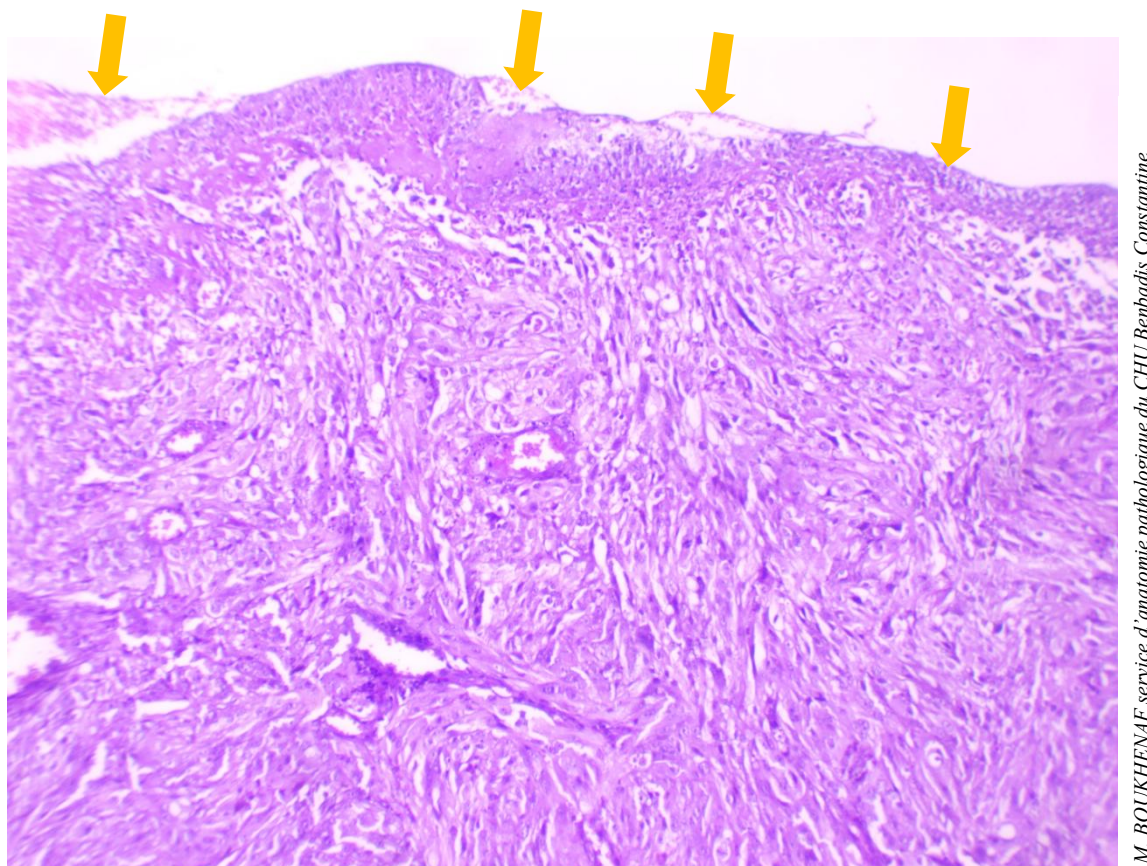


Figure 17: ulcération de l'épiderme (GX10) coloration H&E.

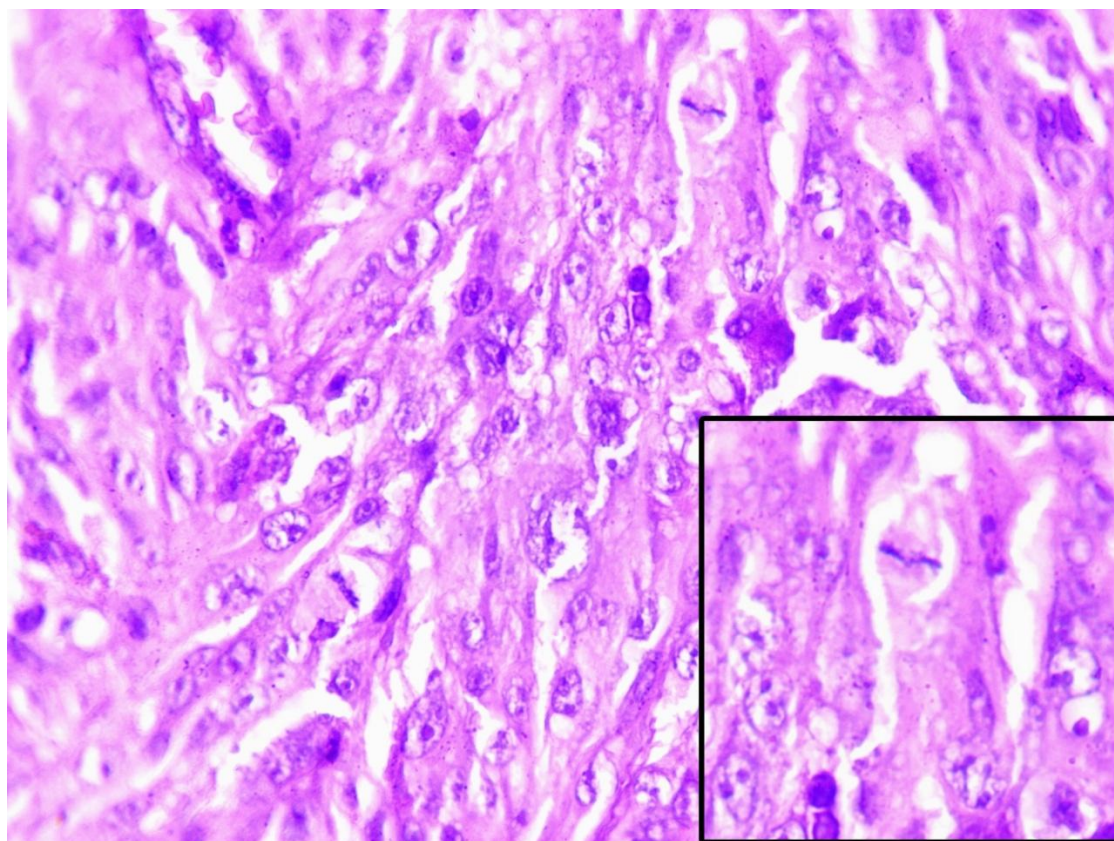
II.5.3.5 Index mitotique

L'index mitotique est le nombre de figures mitotiques présentes dans 1 mm² de la composante invasive de la tumeur, évalué à l'aide d'une coloration standard hématoxyline-éosine (H&E). Le comptage commence dans la zone où l'activité mitotique est la plus élevée. Sur la plupart des microscopes optiques standards, 1 mm² correspond à environ 3 à 10 champs à fort grossissement[145]. L'index mitotique est un facteur pronostique indépendant pour la survie au mélanome dans les analyses multivariées. Les directives actuelles recommandent de discuter et de considérer la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (SLN) dans le scénario rare d'un mélanome de moins de 0,8 mm avec un index mitotique d'au moins 2/mm² [144,146].

Il est bien connu que le nombre de mitoses dermiques dans la composante invasive de la tumeur primaire est un indicateur pronostique important. Dans le modèle de Clark, le nombre de mitoses était déterminé par millimètre carré. Dans sa cohorte, il a trouvé des taux de survie

de 95 %, 79,4 % et 38,2 %, respectivement, pour des comptages de mitoses de zéro, d'un à six et de plus de six par mm². Le « Pigmented Lesion Group » de l'Université de Pennsylvanie a récemment montré, à travers une série d'études, que même la présence d'une seule mitose dermique dans des mélanomes minces est un facteur pronostique indépendant[146].

Le comptage des mitoses doit être effectué dans la composante invasive du mélanome, en commençant par la zone d'activité mitotique maximale, désignée comme le « hot spot »[146].



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 18 : Figures mitotiques (Gx40) .

II.5.3.6 Lymphocytes intra-tumoraux (TILs)

Les lymphocytes infiltrants tumoraux (TILs) sont définis comme des lymphocytes qui infiltrent et perturbent les amas tumoraux et/ou s'opposent directement aux cellules tumorales. Le système de classification le plus couramment utilisé pour évaluer les TILs comprend trois grades :

- ✓ TILs non identifiés/absents : aucun lymphocyte présent, ou des lymphocytes sont présents mais n'infiltrent pas du tout la tumeur ;

- ✓ TILs de type non Brisk : les lymphocytes infiltrent le mélanome uniquement de façon focale ou ne longent pas toute la base de la tumeur invasive. Ils peuvent être isolés, multifocaux ou segmentaires ;
- ✓ TILs de type Brisk : infiltration des TILs sur toute la base de la tumeur ou perméation diffuse de la tumeur [140,147].

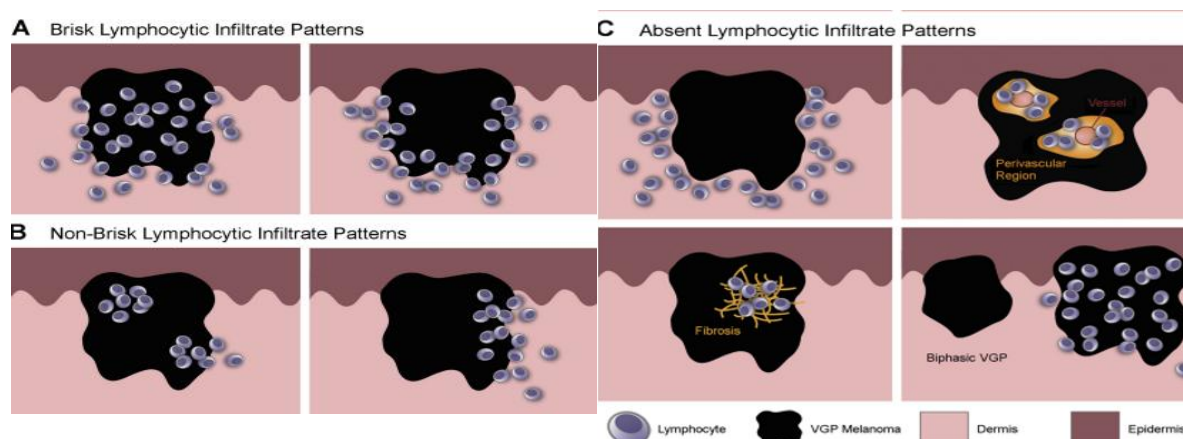


Figure 19 : Différents infiltrats lymphocytaires intra et péri-tumoraux (Lee *et al*) [148].

II.5.3.7 Phase de croissance radiale (horizontale) et verticale

La phase de croissance radiale décrit les mélanomes qui se situent principalement dans l'épiderme, et lorsque des cellules mélanocytaires isolées ou en amas se trouvent dans le derme papillaire, aucune d'elles n'est plus grande que les amas intra-épidermiques et aucune ne montre de mitoses. Si une prolifération dermique est observée, la tumeur est considérée comme étant passée en phase de croissance verticale (VGP), c'est-à-dire un mélanome tumorigène[145].

Les critères principaux pour reconnaître la prolifération tumorigène dans le derme incluent la présence d'un ou plusieurs amas de cellules dans le derme plus grands que ceux de l'épiderme et/ou la présence de mitoses dans les cellules lésionnelles du derme. La phase VGP est généralement également associée à des signes de croissance expansive et/ou à une préférence de croissance par rapport aux cellules environnantes de la RGP, avec des changements du phénotype cellulaire cohérents avec une évolution clonale et une réponse lymphocytaire moins marquée. La plupart des tumeurs de plus de 1 mm d'épaisseur remplissent et dilatent le derme papillaire (niveau III) ou envahissent le derme réticulaire (niveau IV) et sont en phase VGP [136].

Plusieurs études ont démontré un pronostic plus défavorable pour les mélanomes en phase de croissance verticale [149,150].

II.5.3.8 Emboles vasculaires (invasion vasculaire)

L'invasion lymphovasculaire (LVI) désigne la présence de cellules de mélanome dans les lumières des vaisseaux sanguins (invasion vasculaire) ou des lymphatiques (invasion lymphatique), voire les deux. L'immunohistochimie utilisant des marqueurs des cellules endothéliales vasculaires, comme CD31 et CD34, le facteur de transcription nucléaire ERG, ou le marqueur lymphatique D2-40, peut aider à identifier les tumeurs intravasculaires ou intralymphatiques en mettant en évidence les lumières des vaisseaux. La double coloration IHC utilisant des marqueurs mélanocytaires en combinaison avec des marqueurs endothéliaux vasculaires peut améliorer la détection de la LVI. L'invasion lymphovasculaire doit être notée comme présente ou absente. L'invasion lymphatique et l'invasion vasculaire sont généralement considérées comme des facteurs pronostiques défavorables [139,140]

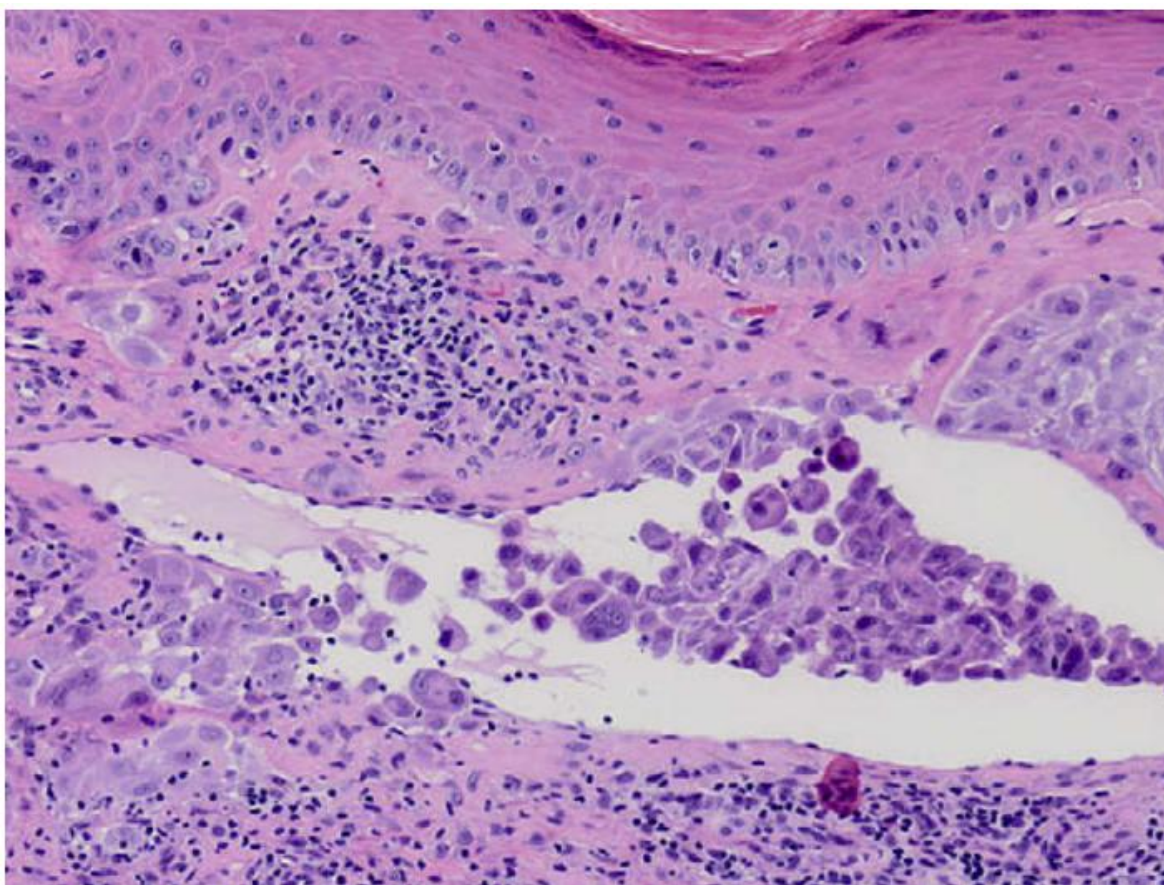


Figure 20 : Embole vasculaire tumoral [146].

II.5.3.9 Engainements périnerveux (Neurotropisme)

Le neurotropisme est défini comme la présence de cellules de mélanome adjacentes aux gaines nerveuses, généralement de manière circonférentielle (invasion périneurale) ou à l'intérieur des nerfs (invasion intraneurale). Occasionnellement, la tumeur elle-même peut

former des structures neuromorphes (terme de transformation neurale), ce qui est également considéré comme du neurotropisme. Le neurotropisme est mieux identifié à la périphérie de la tumeur ; la présence de cellules de mélanome autour des nerfs dans la masse tumorale principale, causée par "l'emprisonnement" des nerfs dans la tumeur en expansion, ne représente pas un neurotropisme. Le neurotropisme est noté comme présent ou absent. Il est fréquent dans le mélanome desmoplastique, mais peut également survenir dans d'autres formes de mélanome. La présence de neurotropisme est associée à un risque accru de récurrence locale et, dans certains cas, peut nécessiter des marges d'excision plus larges et/ou une radiothérapie adjuvante [151].

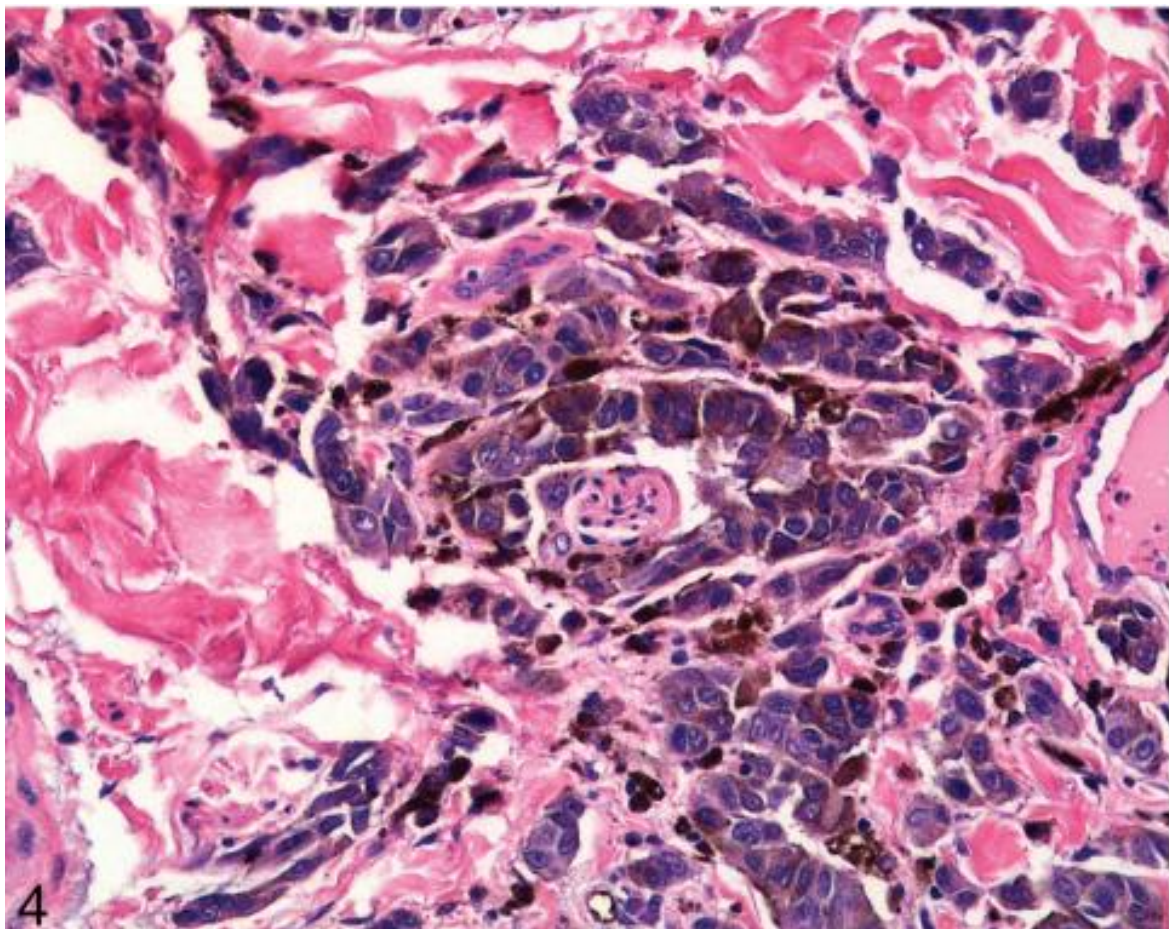


Figure 21 : Engainements périnerveux (Gx40) [146].

II.5.3.10 Régression

La régression est une conséquence histologique de l'interaction entre les cellules tumorales malignes et le système immunitaire de l'hôte, conduisant au remplacement du tissu tumoral par une combinaison variable de fibrose aléatoire, de cellules de mélanome dégénératives, de mélanophages, de prolifération lymphocytaire et de télangiectasies. Dans les zones de

régression complète, les cellules de mélanome malignes sont totalement absentes à la fois dans le derme et l'épiderme sus-jacent [145].

La régression est un facteur pronostique défavorable (pour certaines études) du mélanome cutané notamment pour les mélanomes fins. Par exemple, une étude a montré que 45,5 % des lésions de moins de 0,76 mm avec régression métastasaient, contre seulement 12 % de celles sans régression. De plus, la survie à 10 ans des patients avec régression est significativement plus basse que celle des patients sans signe de régression. Cependant, d'autres études suggèrent que la régression pourrait ne pas être un facteur de mauvais pronostic, notamment pour les mélanomes fins, où certains cas avec régression ont montré peu ou pas de métastases [140].

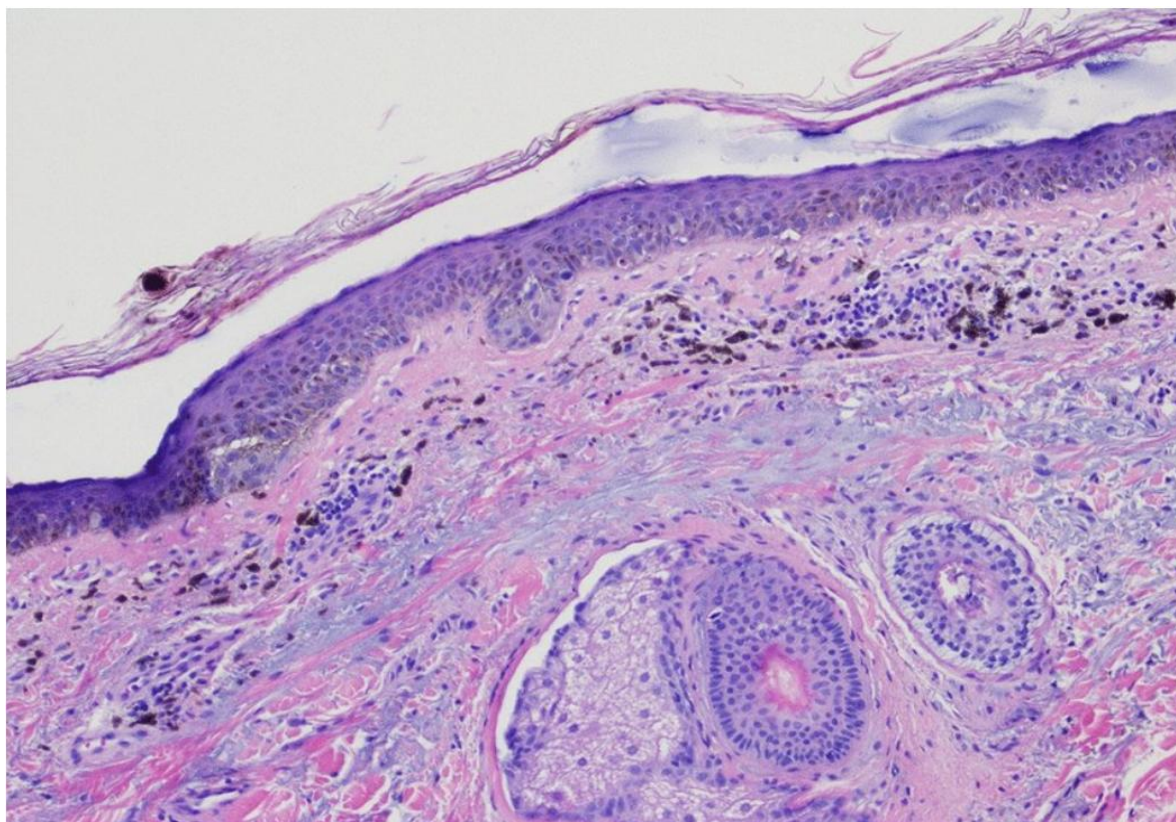


Figure 22: Mélanome in situ avec régression tumorale partielle [152].

II.5.3.11 Microsatellites

Les satellites microscopiques (microsatellites) dans le mélanome primaire sont définis comme un ou plusieurs amas discontinus de mélanocytes néoplasiques mesurant plus de 0,05 mm de diamètre, clairement séparés du composant invasif principal du mélanome par un derme normal (sans fibrose ni inflammation) sur une distance d'au moins 0,3 mm [153]. Si le tissu séparant un agrégat de cellules tumorales de la tumeur primaire présente les

caractéristiques d'une cicatrice inflammée ou d'une régression, cela n'indique pas un microsatellite. Il n'y a aucun seuil de taille minimale ni de distance par rapport à la tumeur primaire pour définir les microsatellites. La présence d'un ou plusieurs microsatellites sur la biopsie diagnostique, en l'absence de ganglions lymphatiques cliniquement atteints ou de métastases satellites ou en transit visibles, impose une classification au stade clinique III [140,154].

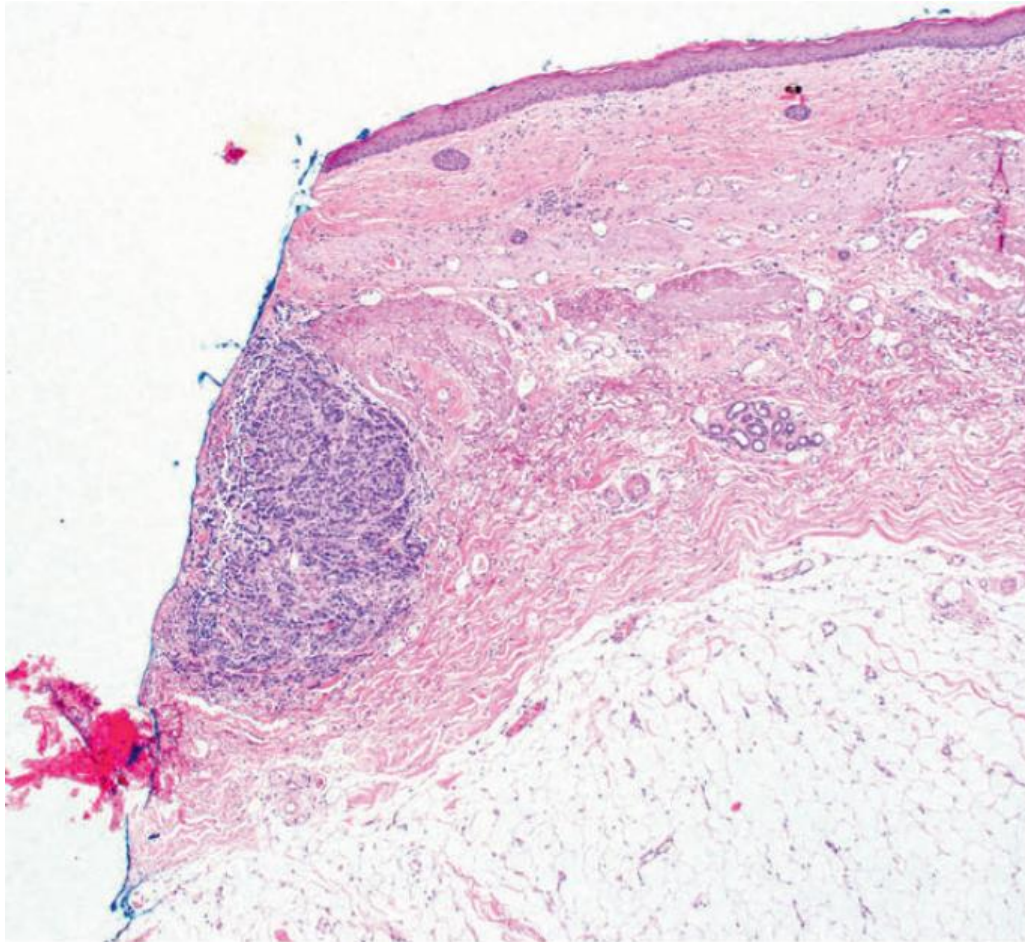


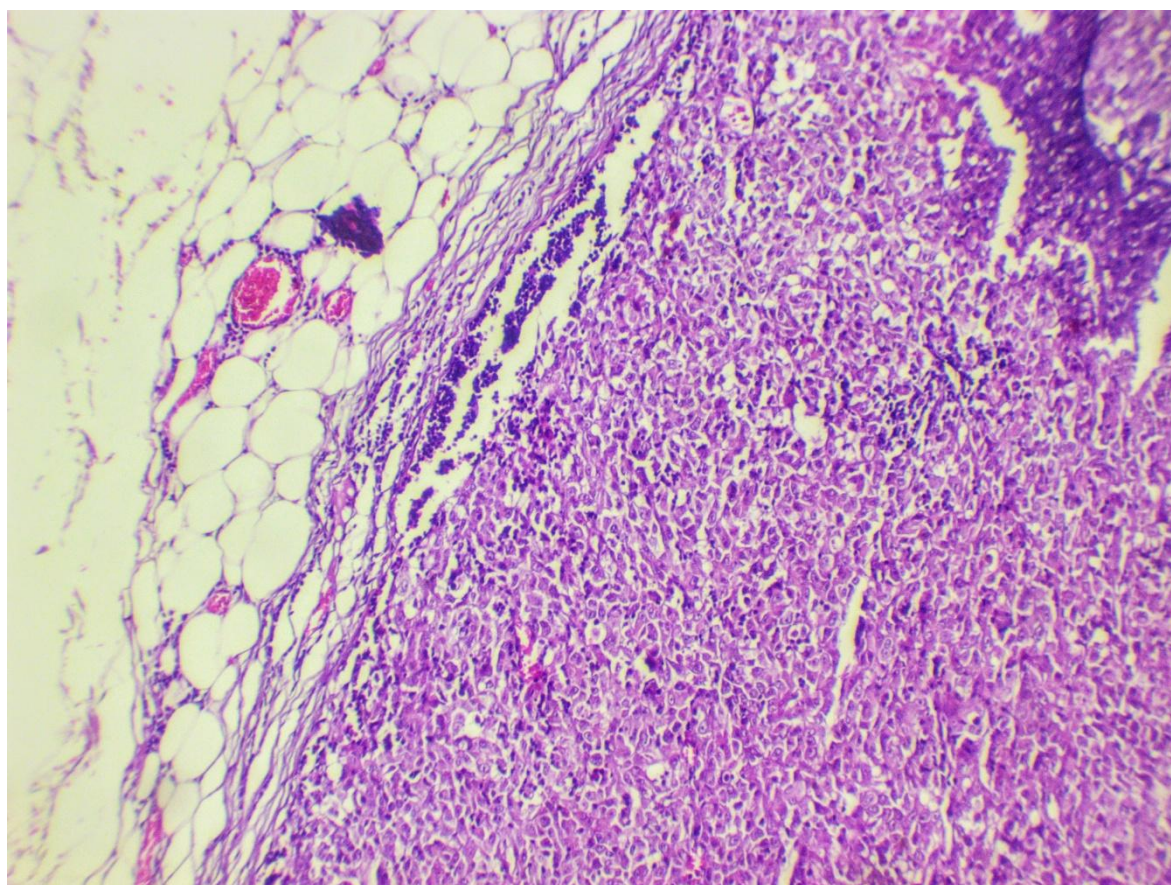
Figure 23: Microsatellite au contact de la marge chirurgicale latérale [154].

II.5.3.12 Métastases ganglionnaires régionales

Le mélanome cutané débute par la prolifération incontrôlée des mélanocytes et peut se propager via le système lymphatique. Bien que certains patients puissent développer des lésions satellites ou en transit entre la tumeur primaire et les ganglions de drainage, ils sont souvent le premier site de métastase [155].

La métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux est une étape clé dans la progression du mélanome. L'exérèse des ganglions lymphatiques sentinelles peut être réalisée chez les patients présentant des mélanomes cutanés primaires cliniquement

localisés, d'une épaisseur de 1 mm ou plus, ou chez certains patients ayant des tumeurs plus fines mais présentant d'autres caractéristiques pronostiques défavorables. Cependant, l'analyse extemporanée des ganglions lymphatiques sentinelles (GLS) n'est pas recommandée.[140] Pour l'examen histologique, les lames colorées par l'hématoxyline-éosine (H&E) provenant de plusieurs niveaux de coupe à travers les ganglions lymphatiques sentinelles en série doivent être étudiées [156].

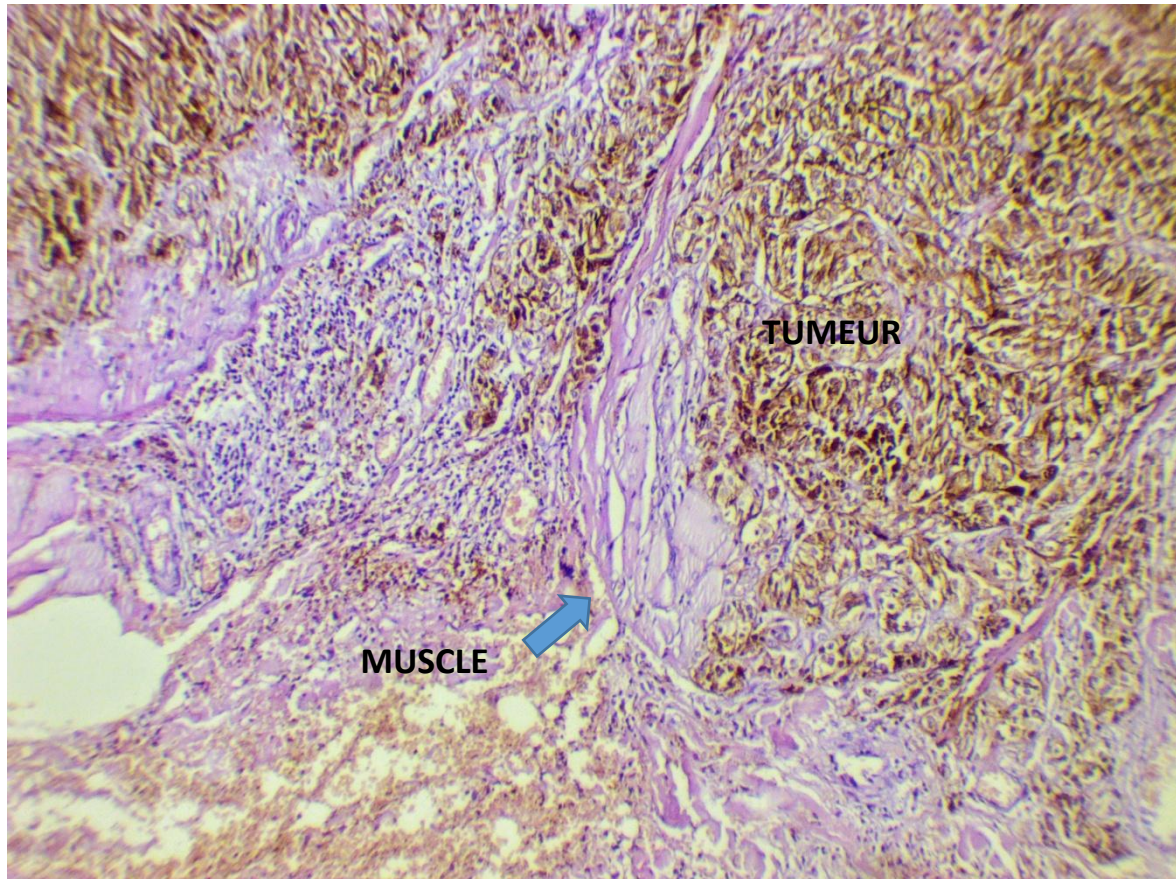


M. BOUKHENAF, service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 24 : Métastase ganglionnaire d'un mélanome (G x10) coloration H&E.

II.5.3.13 Effraction capsulaire ganglionnaire (extension extraganglionnaire)

L'effraction capsulaire ganglionnaire (EC) d'un mélanome est défini par une métastase ganglionnaire qui s'étend au-delà de la capsule ganglionnaire vers les tissus adjacents, en particulier dans le tissu adipeux péri-ganglionnaire. C'est un facteur pronostique important chez les patients atteints de mélanome avec un ganglion positif [157].



M. BOUKHENAFA service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 25 : Effraction capsulaire avec envahissement du tissu musculaire (Gx10) coloration H&E.

II.6 Traitements du Mélanome

La prise en charge thérapeutique du mélanome repose sur une approche multimodale intégrant la chirurgie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie, la chimiothérapie, ainsi que des stratégies combinées innovantes. Le choix du traitement dépend principalement du stade évolutif de la maladie, du statut mutationnel de la tumeur (mutations de *BRAF*, *NRAS*, *c-KIT*), et des caractéristiques générales du patient [158].

II.6.1 Chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de première intention des mélanomes localisés. Elle repose sur une exérèse complète avec des marges de sécurité adaptées à l'épaisseur de Breslow, selon les recommandations de l'AJCC. En cas de ganglion sentinelle positif, un curage ganglionnaire complémentaire peut être envisagé, bien que son bénéfice en termes de survie globale ait été remis en question [158].

II.6.2 Immunothérapie

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont profondément modifié le pronostic des mélanomes avancés. Les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) et anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) permettent une restauration de l'immunité antitumorale. Leur utilisation, en monothérapie ou en association, a permis d'obtenir des réponses durables, y compris chez des patients porteurs de métastases viscérales. Ces traitements sont également indiqués en situation adjuvante pour les mélanomes de stade III réséqués [159].

II.6.3 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées constituent une avancée majeure dans la prise en charge des patients porteurs de la mutation *BRAF V600*, présente dans environ 40 à 50 % des cas. Les inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) et de MEK (trametinib, cobimetinib) bloquent la cascade de signalisation MAPK/ERK de manière synergique. Leur association permet une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression par rapport aux traitements classiques [160].

D'autres altérations moléculaires sont en cours d'exploration :

- **NRAS** : présent dans 15 à 20 % des mélanomes, en particulier au niveau du codon Q61. Les inhibiteurs de MEK, comme le binimetinib, ont montré une efficacité modeste. Des essais évaluent leur association avec des inhibiteurs de CDK4/6 [161].
- **C-KIT** : retrouvé dans les mélanomes muqueux, acraux et chroniquement exposés au soleil. Les mutations activatrices (L576P, K642E) peuvent être ciblées par des inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib ou le nilotinib. Leur efficacité dépend du type de mutation [162].
- **NF1** : les mutations inactivatrices de NF1 sont retrouvées dans 10 à 15 % des mélanomes dits « triple négatifs ». Elles entraînent une activation constitutive de la voie MAPK. À ce jour, aucune thérapie ciblée spécifique n'est approuvée, mais des essais explorent l'usage des inhibiteurs de MEK [163].

II.6.4 Thérapies combinées et approches innovantes

Pour contourner les résistances secondaires, des stratégies combinées sont en cours d'évaluation :

- **Triplets** : combinant un inhibiteur de BRAF, de MEK et un immunomodulateur (ex. : cobimetinib + vemurafenib + atezolizumab dans IMspire150) [160].
- **Thérapies cellulaires adoptives** : utilisant des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), amplifiés ex vivo (ex. : lifileucel) [164].
- **Virus oncolytiques** : tel que le T-VEC, un virus HSV-1 recombinant exprimant le GM-CSF, injectable directement dans les lésions cutanées.
- **Nouveaux points de contrôle immunitaires** : des cibles émergentes comme LAG-3, TIM-3 et TIGIT sont actuellement testées dans des essais cliniques avancés.

II.6.5 Radiothérapie

La radiothérapie n'est pas un traitement de première intention pour les mélanomes localisés, en raison de leur relative radio-résistance. Toutefois, elle peut être utilisée en complément post-opératoire pour les sites à haut risque de récurrence (marges proches ou atteinte ganglionnaire étendue), ou à visée palliative en cas de métastases cérébrales, osseuses ou douloureuses [162]. Les techniques modernes (radiothérapie conformationnelle, stéréotaxie) permettent une meilleure tolérance et une efficacité accrue.

II.6.6 Chimiothérapie

La chimiothérapie a longtemps constitué le traitement standard des mélanomes métastatiques avant l'avènement des immunothérapies et des thérapies ciblées. Les agents les plus utilisés sont la dacarbazine (DTIC) et le témozolomide. Leur efficacité reste limitée, avec des taux de réponse faibles (<15 %) et peu durables. Elle est désormais réservée aux situations où les options innovantes sont contre-indiquées ou épuisées [163].

III Matériels & Méthodes

III.1 Protocole de l'étude**III.1.1 Type, lieu et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude multicentrique, transversale, descriptive, analytique et rétrospective, portant sur une série de 90 cas de mélanome cutané ou de métastases ganglionnaires, locorégionales ou à distance d'un mélanome cutané, diagnostiqués principalement au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ben Badis de Constantine, et accessoirement à l'EHS Daksi, à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) ainsi que dans le secteur privé. Tous les cas ont bénéficié d'une étude immunohistochimique réalisée au sein du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Constantine.

Le recrutement des malades s'est déroulé sur une période de 60 mois de janvier 2019 à décembre 2023.

III.1.2 Population étudiée

Tous les patients atteints d'un mélanome cutané diagnostiqué sur un prélèvement cutané ou à partir de sites métastatiques secondaires d'un mélanome cutané.

III.1.3 La taille de l'échantillon

L'échantillon de notre étude a intéressé 90 mélanomes cutanés diagnostiqués à partir de 107 prélèvements, composés de :

- 78 prélèvements cutanés ayant comportés :
 - 67 pièces d'exérèses tumorales cutanées.
 - 11 biopsies cutanées.
- 12 prélèvements ganglionnaires ou de métastases à distance.

A noter que :

L'évaluation des facteurs histopronostiques a été réalisée sur les 67 pièces d'exérèses tumorales cutanées.

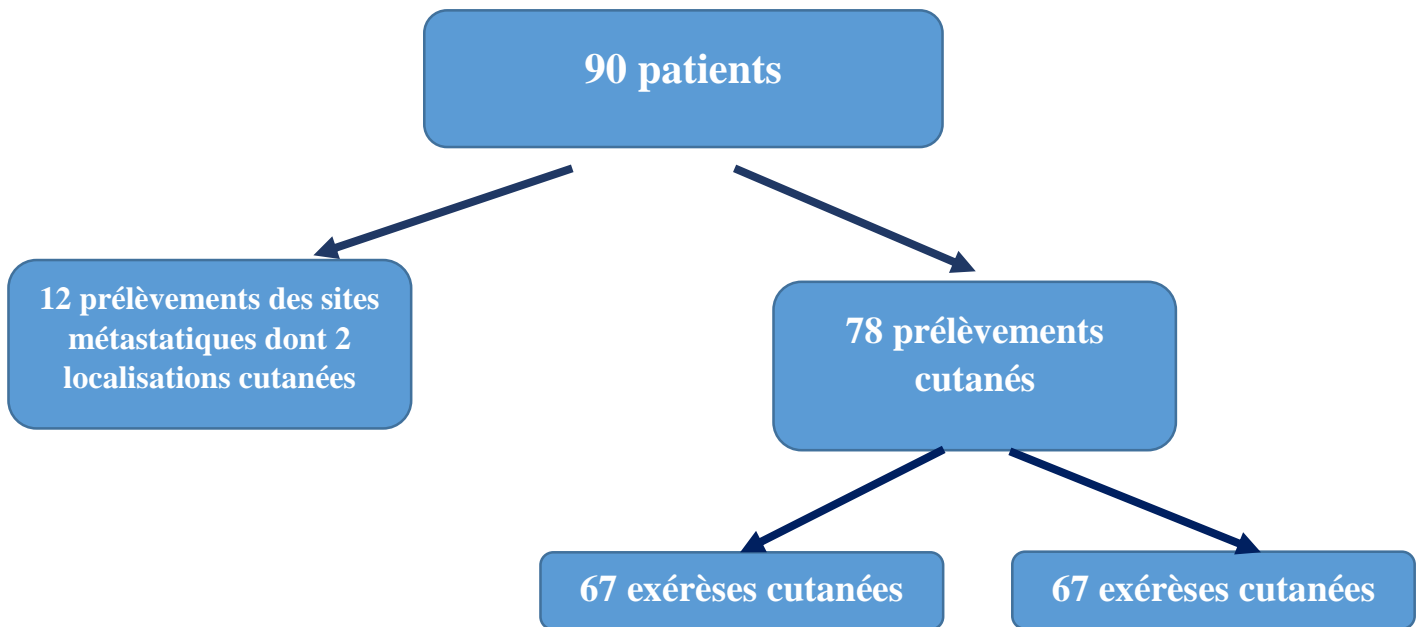


Figure 26: Organigramme du matériel utilisé

III.1.4 Critères d'inclusions :

- Les mélanomes cutanés et les métastases de mélanomes cutanés confirmés histologiquement.
- Les patients des deux sexes.
- Tout âge confondu.

III.1.5 Critères de non inclusion :

- Les mélanomes extra-cutanés
- Les prélèvements de mauvaise qualité technique.

III.1.6 Aspects éthiques, autorisation et conflit d'intérêts

Cette étude a été conduite dans le respect des principes éthiques.

Les données ont été exploitées de manière anonyme et confidentielle, sans identification nominative des patients. L'autorisation d'utilisation des données anatomopathologiques a été obtenue conformément aux procédures internes en vigueur.

Absence de conflit d'intérêts.

III.2 Matériel

Notre étude a intéressé 90 patients. Afin de réaliser ce travail nous avons utilisé un questionnaire (**Annexe 06**) pour collecter les données suivantes : le numéro d'enregistrement, le nom et le prénom du malade, l'âge, le sexe, le type de prélèvement ; le service préleveur, le siège de la lésion, le temps d'évolution, le type histologique avec tous les facteurs histopronostiques, et les résultats de l'étude immunohistochimique.

Notre matériel d'étude est composé de :

- Biopsies
- Biopsies-exérèses
- Pièces d'amputations
- Pièces de désarticulation
- Curage ganglionnaire
- Biopsies ou prélèvements de foyers métastatiques (cutanés, cérébraux, hépatiques, pulmonaires, pleuraux)

III.2.1 Sources de prélèvements :

Ces prélèvements nous ont été envoyés par divers services, notamment le service de dermatologie et plusieurs services chirurgicaux : chirurgie plastique, chirurgie maxillo-faciale, ORL, chirurgie générale et orthopédie. Une part plus restreinte provient également des structures privées et des secteurs publics périphériques.

A partir de cette série globale nous avons réalisé une étude rétrospective s'étalant de janvier 2019 à décembre 2023, incluant les patients porteurs de mélanomes cutanés ou de métastases ganglionnaire ou à distance de mélanomes cutanés. Cette étude inclus 90 cas et repose sur une analyse statistique des archives à partir des comptes rendus anatomopathologiques transmis par les médecins du CHU de Constantine, ainsi que par des structures sanitaires publiques et privées.

III.3 Méthodes

III.3.1 Saisie, analyse et critères de jugement

Dans cette étude rétrospective descriptive, les critères de jugement ont porté sur l'analyse des caractéristiques anatomo-cliniques, histopathologiques et moléculaires des cas de mélanome cutané inclus. Les variables étudiées comprenaient :

Données démographiques et cliniques : l'âge, le sexe, le siège de la lésion, la nature du prélèvement et le service d'origine.

Facteurs histopronostiques : évalués par examen microscopique des lames colorées à l'hématoxyline-éosine, en double lecture indépendante par deux pathologistes, comprenant notamment le sous type histologique, la présence ou non d'ulcération, l'épaisseur selon Breslow, le niveau de Clark, l'index mitotique, la présence d'embolies vasculaires, d'engainements périnerveux, la nature de l'infiltrat inflammatoire intra-tumoral (Brisk, Non brisk ou absent), la présence ou l'absence de phénomènes de régression ainsi que le stade pTNM.

Paramètres immunohistochimiques : la présence ou l'absence d'une expression de BRAF V600E et de c-KIT, évaluée par technique immunohistochimique.

Ces données ont été recueillies, codées, saisies sur Microsoft Office Excel 2016, puis analysées au moyen du logiciel IBM SPSS 22 pour Windows 10. Cette analyse statistique n'a intéressé que les données disponibles, les données manquantes ont donc été exclues de cette analyse.

III.3.1.1 Méthodes statistiques :

III.3.1.1.1 Analyses univariées :

Les variables qualitatives ont été analysées en estimant leur fréquence en pourcentage (%). Pour les variables quantitatives, la normalité de leur distribution a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Celles suivant une distribution normale sont présentées sous forme de moyenne \pm écart type, tandis que celles ne suivant pas une distribution normale sont exprimées en médiane accompagnée de l'intervalle interquartile [25 %-75 %].

III.3.1.1.2 Analyses bivariées :

Les analyses bivariées ont été réalisées pour explorer les relations entre les variables. Pour comparer les pourcentages entre groupes, les tests du χ^2 de Pearson et exact de Fisher ont été utilisés, ce dernier étant particulièrement adapté pour les petits effectifs.

III.3.1.2 Recherche bibliographique

Nous avons effectué la recherche bibliographique via la base de données Medline en consultant l'interface Pubmed.

III.3.1.3 Gestion des références bibliographiques

Enfin, la gestion des références bibliographiques a été assurée via le logiciel Zotero 7.0.15 (64-bit), garantissant une organisation et une citation rigoureuse des sources scientifiques.

▪ D'une manière générale, l'analyse anatomopathologique d'un prélèvement cutané passe par trois étapes importantes :

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

III.4 Étude anatomopathologique**III.4.1 Etude macroscopique****III.4.1.1 Généralités**

L'examen macroscopique est fondamental dans le traitement des prélèvements de mélanome cutané car il constitue la première étape d'analyse du tissu.

En observant à l'œil nu, le pathologiste évalue des caractéristiques essentielles : la taille exacte de la lésion, sa forme, sa couleur, sa consistance, et surtout l'état des marges chirurgicales. Une attention particulière doit être portée aux marges, car elles permettent de savoir si la tumeur a été totalement excisée ou non, influençant ainsi la prise en charge thérapeutique ultérieure.

En plus de la description visuelle, l'examen macroscopique oriente la coupe du prélèvement pour l'analyse histologique. La profondeur de la lésion est un point clé, car elle permet de mesurer l'indice de Breslow, qui est un indicateur pronostique déterminant. Pour cela, le pathologiste doit s'assurer que la section englobe toute la tumeur jusqu'à son point le plus profond.

Les erreurs au niveau de l'étape macroscopique peuvent compromettre l'interprétation microscopique et le diagnostic final.

Ainsi, une bonne communication entre le chirurgien et le pathologiste est primordiale. Le prélèvement doit être accompagné d'un dossier précis précisant l'emplacement de la lésion, la méthode d'excision (marges présumées saines ou non), ainsi que la taille et l'apparence préopératoire. Ces informations permettent une analyse complète et fiable, évitant les reprises chirurgicales inutiles.

La prise en charge macroscopique doit être adaptée au type de prélèvement et sa taille.

Dans notre étude, elle a été appliquée de manière rigoureuse.

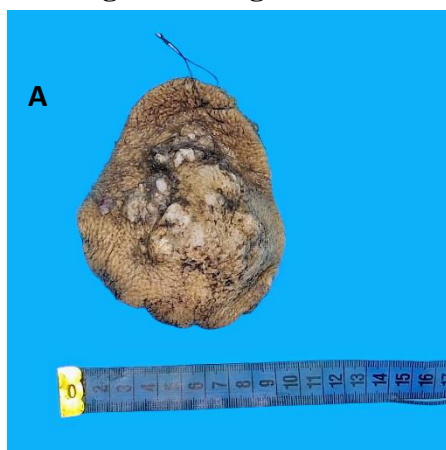
III.4.1.2 Manipulation préliminaire [165]

- **Mesures** : On a procédé à la mesure la peau en deux dimensions ainsi que la profondeur de l'exérèse.
- **Lésions / Ulcérations** : on a décrit les lésions ou ulcérations présentes sur l'épiderme et indiquer leur proximité avec les marges cutanées.
- **Fixation** : Pour le mélanome les prélèvements doivent être fixés toute la nuit (Formol tamponné à 10%).

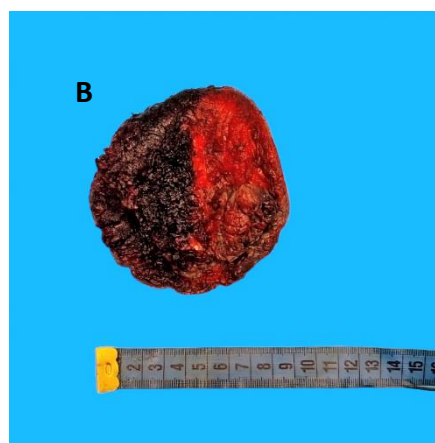
III.4.1.3 Prise en charge macroscopique [165]

III.4.1.3.1 Pièce d'exérèse cutanée

-Encrage des marges



M. BOUKHENA service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.



M. BOUKHENA service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 27: Etapes de la prise en charge macroscopique d'une pièce d'exérèse cutanée pour mélanome.

A : Mesure de la pièce et de la tumeur dans les trois plans de l'espace.

B : Encrage des plans profonds et latéraux avec 2 couleurs si possible

- **Prélèvement non orientés** : Encrer les marges profondes et latérales d'une seule couleur.
- **Prélèvements orientés** : Identifier le fil de repère et orienter la pièce selon sa position anatomique. Si la position n'est pas connue, utiliser une horloge imaginaire pour l'orientation. Encrer les marges en deux couleurs : par exemple, une moitié verte (3 :00) et l'autre noire (9 :00), les couleurs se rejoignant au centre.
- Les sections doivent être coupées **perpendiculairement à l'encrage**, généralement perpendiculairement à l'axe principal du spécimen.



Figure 28: Technique de coupes des extrémités : couper perpendiculairement à l'axe du prélèvement.

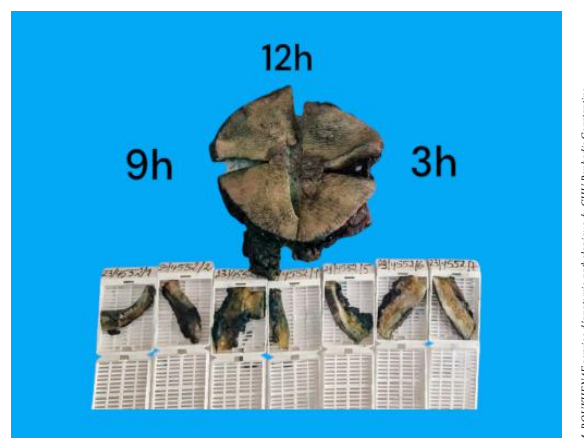
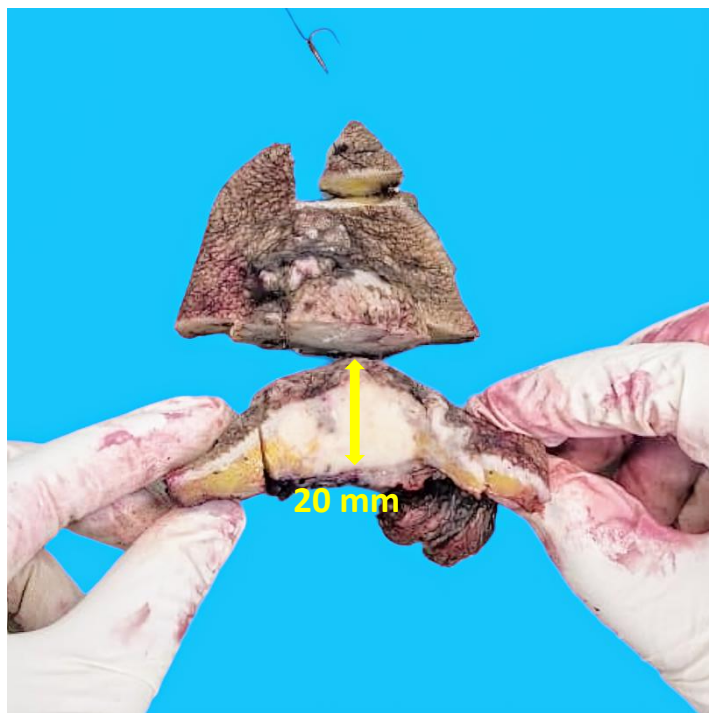


Figure 29 : Mise en cassettes des extrémités.

- **Préparation des extrémités** :
- **Extrémités étroites** : Amputer à une profondeur minimale de 3-4 mm, biséquer perpendiculairement à la marge, et soumettre.

- **Extrémités larges** : Amputer et sectionner en série perpendiculairement à la marge.
- **Spécimens de petite taille (<3cm)** : Soumettre l'intégralité des extrémités (2-3 échantillons par cassette).
- **Spécimens de grande taille (>3cm)** : Soumettre uniquement des sections représentatives des extrémités, y compris la zone tumorale la plus proche de la marge (1-3 échantillons par cassettes).
 - **Sections en série** :
 - Inspecter les surfaces coupées pour rechercher des nodules tumoraux, des cicatrices ou une pigmentation. Les mélanomes de plus de 2 mm de profondeur ou avec plus de 2 mitoses/mm² présentent un risque accru de nodules satellites. Vérifier la biopsie pour ces nodules.
 - Mesurer la lésion en 3 dimensions et préciser la profondeur d'invasion macroscopique. Décrire toute lésion visible, y compris sa proximité avec les marges profondes et périphériques.



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 30 : Appréciation de l'épaisseur de la tumeur, description de la lésion et évaluation de sa proximité avec les marges profondes.

III.4.1.3.2 Exérèses primaires (pas de récidence)

- **Spécimen de petite taille (2-3 cm) :** Soumettre l'intégralité du spécimen, y compris la lésion. On ne place qu'un échantillon par cassette.
- **Spécimen de grande taille (>3-4 cm) :** Soumettre des sections représentatives (~1 section par cm de lésion), incluant la marge la plus proche et l'interface avec la peau ou le tissu environnant. Ne placer qu'un échantillon par cassette.



M. BOUKHEVAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 31:Prélèvements multiples de la tumeur pour évaluer l'épaisseur au microscopique et apprécier les différents éléments du compte rendu final.

III.4.1.3.3 Biopsie

Une biopsie correctement réalisée est une étape initiale cruciale dans la prise en charge du mélanome. La biopsie exérèse est la méthode recommandée pour un mélanome suspecté, car elle permet le diagnostic, la stadification de la tumeur et détermine les futures investigations, le traitement et le pronostic.

La biopsie n'est acceptable que pour les lésions volumineuses dans des zones sensibles sur le plan esthétique (par exemple, sur le visage ou dans le cas d'un mélanome acral). Elle peut également être justifiée dans une zone ayant récemment changé au sein d'un nævus congénital géant. Les autres méthodes de biopsie, telles que la biopsie au punch et la biopsie de rasage, ne sont pas recommandées, car elles ne permettent pas une stadification histologique complète [166,167].

Dans la majorité des cas, l'évaluation des marges de résection n'est pas réalisée lors de l'analyse initiale, une reprise chirurgicale étant généralement programmée par le clinicien

en fonction du diagnostic histopathologique. Conformément aux recommandations internationales, les marges circonférentielles d'exérèse sont ensuite définies en fonction de l'épaisseur tumorale selon Breslow (voir annexe 8).

III.4.1.3.4 Reprises chirurgicales, récidives et échantillons post-traitement

Cette procédure s'applique aux tumeurs mélanocytaires avec des marges positives ou proches, sur la base de l'épaisseur tumorale. (Voir annexe 8).

- **Lésion non visible** : Soumettre tout le tissu impliqué par la cicatrice ou le site de biopsie antérieur, ainsi que toute zone suspecte (notamment pigmentée, en cas de mélanome). Soumettre aussi des sections représentatives de tissu normal de chaque côté du site de biopsie.
- **Lésion visible** : Soumettre environ 1 section par cm de la plus grande dimension de la lésion.

III.4.1.3.5 Pièce d'amputation ou de désarticulation

- Dans les cas d'amputation ou de désarticulation liés à un mélanome, l'examen macroscopique doit être très rigoureux pour fournir toutes les informations nécessaires au diagnostic mais surtout à l'évaluation pronostique et orienter vers le meilleur choix thérapeutique.
- Le plus important est d'évaluer les structures associées : Vérifier l'implication de tissus adjacents comme l'os, les tendons, les muscles ou les nerfs, surtout dans le cas de désarticulations. Cette information aide à évaluer l'étendue de l'invasion tumorale.
- Ganglions lymphatiques régionaux : Relever leur présence si la pièce inclut des chaînes ganglionnaires, car cela permet d'évaluer la dissémination du mélanome.
- État de la peau autour de la tumeur : Noter si la peau est intacte ou présente des lésions satellites ou en transit, ce qui est un signe de progression tumorale.
- Ces informations doivent être clairement consignées et les prélèvements réalisés de manière à garantir une bonne évaluation histologique, notamment pour déterminer l'étendue de l'infiltration tumorale et les marges de sécurité.

III.4.1.3.6 Curage ganglionnaire

- Le curage ganglionnaire doit être pesé et mesuré. Après avoir prélevé les ganglions, ceux-ci doivent être inclus en totalité.
- Une tranche de section représentative suffit pour les ganglions manifestement envahis.

- Les plus grands ganglions sont coupés en tranches macroscopiques sériées de 2 à 3mm afin de détecter les micro métastases.
- Les plus petits, qui ne peuvent pas être coupés en tranches, doivent être inclus isolément ou plusieurs dans une même cassette.

Il est crucial de préciser si la métastase est visible macroscopiquement ou non, car cela est très important pour l'évaluation du stade pTNM.



Figure 32 : Ganglions du curage avec métastase visible macroscopiquement.

III.4.1.3.7 Étapes techniques

Après l'examen macroscopique, les étapes de traitement du prélèvement incluent des processus spécifiques pour bien préparer le tissu en vue de son analyse au microscope.

▪ La fixation

L'étape initiale cruciale consiste à immerger le prélèvement dans une solution fixatrice, généralement du formol tamponné à 10 %. Cette solution imprègne les tissus, stabilise les protéines et empêche la dégradation, ce qui préserve la structure tissulaire dans un état proche de celui d'origine.

▪ La déshydratation

Cette étape vise à éliminer l'eau du prélèvement afin de le préparer pour l'inclusion en paraffine, qui est un milieu non aqueux. Le processus s'effectue par immersion progressive du prélèvement dans une série de bains d'alcool à concentration croissante, généralement de 70 % à 100 %, pour extraire l'eau progressivement. Après la déshydratation, vient l'étape de clarification, où le prélèvement est placé dans un solvant, tel que le xylène, compatible à la fois avec l'alcool et la paraffine. Cela rend le tissu transparent et facilite son infiltration par la paraffine.

- **L'inclusion en paraffine liquide**

L'inclusion en paraffine est ensuite réalisée en immergeant le prélèvement dans de la paraffine chaude (à une température de fusion de 56 à 58 C°). Ce processus infiltre complètement le tissu et, une fois la paraffine refroidie, elle forme un bloc solide autour du prélèvement.

- **La réalisation des coupes**

Ce bloc est crucial pour faciliter la manipulation et la coupe précise du tissu. Une fois le bloc en paraffine prêt, la coupe se fait à l'aide d'un microtome. Ce dispositif permet de trancher des sections extrêmement fines du tissu, généralement entre 3 et 5 micromètres d'épaisseur. Ces sections fines sont nécessaires pour que les cellules soient bien visibles au microscope.



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Bab el Oued Constantine.

Figure 33: Coupe au microtome des blocs en paraffine.

- **L'étalement sur lames** Les coupes sont placées sur des lames, qui seront utilisées pour la coloration.

- **La coloration**

Enfin, la coloration est réalisée, souvent avec l'hématoxyline-éosine (H&E), pour mettre en évidence les structures cellulaires et tissulaires. L'hématoxyline colore les noyaux en bleu-violet, tandis que l'éosine colore le cytoplasme et les autres composants cellulaires en rose.

- **Le montage des lames**

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

III.4.2 Étude microscopique

L'examen des lames colorées a été réalisé à l'aide d'un microscope optique. A l'issue de cette étude morphologique, l'examen histopathologique conventionnel nous a permis de préciser :

- Le type histologique (classification OMS 2023 (voir annexe1).
- Le niveau de Clark (voir annexe7).
- Le type de croissance horizontale ou verticale.
- L'épaisseur selon Breslow (voir annexe 7).
- La présence d'ulcération.
- La présence embolies vasculaires tumorales.
- La présence d'engainements péri nerveux.
- La présence de signes de régression.
- La présence de lymphocytes tumoraux (Brisk, Non brisk).
- L'évaluation de l'index mitotique : en nombre de mitoses/mm².
- L'appréciation des marges chirurgicales latérales et profonde.
- Le stade tumoral avec envahissement ganglionnaire et métastases à distance (selon la classification pTNM de la 8^{ème} édition de l'AJCC ,2018 (voir annexe 5).

III.4.3 Étude immunohistochimique

Notre étude a été réalisée avec les anticorps suivants :

- Le *BRAF V600E*
- Le *c-kit*

L'évaluation de ces mutations peut se faire également par des méthodes de biologie moléculaire (PCR, séquençage de Sanger ou NGS).

III.4.3.1 Rappel sur les gènes cibles de l'étude immunohistochimique

Les 2 gènes ciblés par cette étude immunohistochimique interviennent dans une voie de signalisation des kinases spécialement la voie MAPK (Mitogen-activated protein kinase). (figure 34) [60].

III.4.3.1.1 BRAF V600E

La mutation du gène *BRAF* (v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1) est un mécanisme d'activation anormale et survient dans de nombreux cancers humains,

notamment dans le mélanome cutané. La mutation *BRAF* la plus courante(95 %) [150],est une substitution d'un acide aminé, la valine par de l'acide glutamique à la position 600 (V600E), et se retrouve chez environ 75 % des patients atteints de mélanome métastatique avec mutation *BRAF*[169].

L'étude immunohistochimique à l'aide de l'anticorps anti BRAF V600E présente une grande sensibilité et spécificité dans la détection de la mutation de ce dernier.[170]

La détection de la mutation *BRAF V600* est devenue indispensable pour le traitement des patients atteints de mélanome métastatique par vémurafénib.

III.4.3.1.2 c-kit

Le *c-kit* est un récepteur à tyrosine kinase de type III (RTK) qui joue un rôle essentiel dans diverses fonctions biologiques, notamment la gamétogenèse, la mélanogenèse, l'hématopoïèse, la survie cellulaire et l'apoptose. Les anomalies du *c-kit*, qu'il s'agisse d'une surexpression ou de mutations entraînant une perte de fonction, ont été impliquées dans la pathoénie et le développement de nombreux cancers.

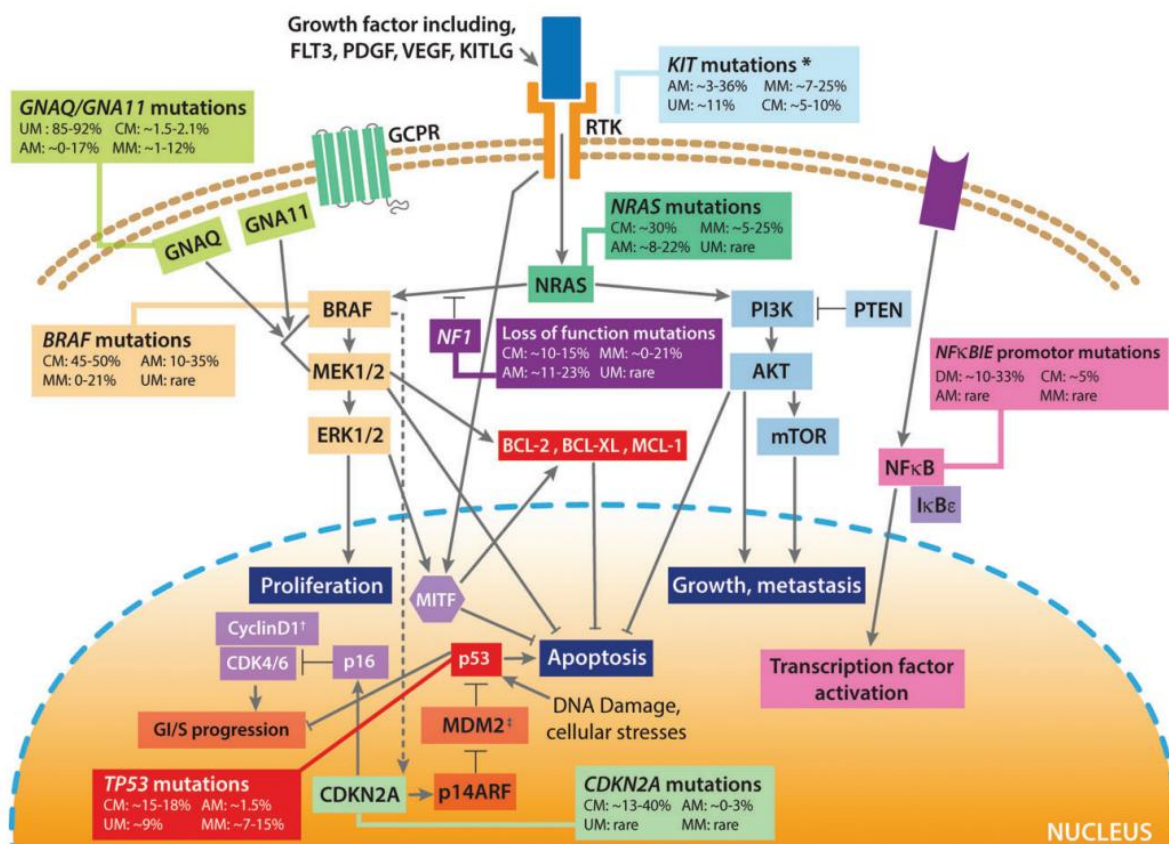


Figure 34 : La voie MAPK : présentation des sites possibles de mutations activatrices et de leurs fréquences en pourcentage dans le mélanome [60].

III.4.3.2 Avantages et inconvénients de l'immunohistochimie

➤ La technique immunohistochimique a de nombreux avantages :

- Considérée comme un outil diagnostique de première ligne rapide [171]. Son efficacité en tant qu'outil histopathologique réside dans son coût réduit et son délai d'exécution rapide.
- L'utilisation de l'automate offre une flexibilité nécessaire pour s'adapter aux charges de travail [172].
- Elle est réalisable sur de petits fragments biopsiques.
- Possibilité d'archivage des lames, et possibilité de revoir les lames ultérieurement.
- Une alternative aux techniques de biologie moléculaire non disponibles parfois pour toutes les pathologies et très coûteuses [173].

➤ Mais ils existent également des inconvénients :

- 1- Ciblage limité à la mutation V600E uniquement. L'anticorps monoclonal VE1 utilisé en IHC est spécifique de la mutation *BRAF* V600E, qui constitue environ 80 à 90 % des mutations du codon 600 de *BRAF*. Les autres variantes (V600K, V600R, V600D...) ne sont pas détectées, ce qui peut conduire à des faux négatifs dans les cas non V600E [174]
- 2- Difficultés d'interprétation : la lecture peut être rendue difficile en cas de :
 - Coloration cytoplasmique faible, hétérogène ou équivoque,
 - Pigmentation intense de la tumeur (mélanine),
 - Présence de mélanophages ou d'autres cellules réactives exprimant une coloration non spécifique.

Ces situations augmentent le risque d'erreur diagnostique.

- 3- Faux positifs possibles : bien que rares, des réactions non spécifiques peuvent survenir, surtout si les protocoles de détection ne sont pas rigoureusement validés ou si les tissus sont mal fixés.
- 4- Dépendance à la qualité de la fixation : la qualité de la fixation au formol et de l'inclusion en paraffine est cruciale. Une fixation inadéquate peut altérer l'épitope reconnu par l'anticorps VE1 et diminuer la sensibilité de l'IHC.
- 5- Moins sensible que les techniques moléculaires en cas de faible fréquence allélique : en présence d'une population tumorale hétérogène ou d'un faible pourcentage de cellules mutées, l'IHC peut être moins performante que le séquençage (NGS) ou la PCR à haute sensibilité.

III.4.3.3 Règles techniques

III.4.3.3.1 Choix de l'échantillon pour la technique immunohistochimique

- La mise en évidence des mutations *BRAFV600E* et c-kit est habituellement réalisée sur des prélèvements ayant servi à poser le diagnostic de mélanome.
- Normalement un seul bloc de paraffine est suffisant pour réaliser la technique immunohistochimique[175].
- Choisir en parallèle des témoins externes, il n'existe pas de témoins interne sauf pour le c-kit (CD117) donc l'échantillon doit être représentatif de la tumeur et idéalement accompagné de tissu non tumoral pour servir de témoin interne (les mélanocytes)[176].

III.4.3.3.2 Fixation –imprégnation en paraffine

Dans l'étude immunohistochimique, la fixation et l'imprégnation en paraffine jouent un rôle essentiel pour préserver la structure et l'intégrité des échantillons tissulaires [177].

Le meilleur fixateur est le formaldéhyde tamponné (formol à 10 %). Bien que les recommandations publiées s'accordent sur le ratio de volume de 1:10 entre le spécimen et le fixateur, des résultats équivalents en immunomarquage ont été rapportés pour cinq antigènes évalués dans des spécimens conservés avec des ratios de volume variant de 1:1 à 1:20 [178]. La durée et le type de fixation peuvent influencer la coloration immunohistochimique. Pour éviter l'autolyse (et donc la perte de réactivité des protéines), les prélèvements chirurgicaux doivent être rapidement (idéalement 24h) [178] découpés en petits fragments et placés dans un fixateur [179].

Le dessèchement des spécimens surtout en surface des blocs de tissus, peut entraîner une coloration non spécifique, car les anticorps peuvent se fixer de manière non spécifique au tissu desséché en raison de charges ioniques locales [180].

Une fixation prolongée au formaldéhyde peut également générer des groupes aldéhydes libres dans les tissus, entraînant une liaison non spécifique des anticorps conjugués (coloration faussement positive) [178,179].

L'intensité et l'étendue de l'immunomarquage est accrue dans les spécimens inclus dans une paraffine à bas point de fusion (45 °C) par rapport à ceux inclus dans une paraffine à haut point de fusion (65 °C) [178,179].

La durée de l'imprégnation en paraffine peut également influencer l'immunomarquage, bien que les études divergent quant à l'efficacité de durées courtes (1 à 2 heures) ou longues (8 heures). Par ailleurs, des recommandations récentes préconisent l'utilisation d'une paraffine

avec un point de fusion entre 55 °C et 58 °C, avec des durées d'imprégnation de 0,5 à 4,5 heures, soit de 15 minutes à 3 heures par étape, en recommandant 2 à 3 étapes [178,179].

III.4.3.3 Adhérence des coupes

Lors d'un examen immunohistochimique (IHC) l'adhésion des fragments de tissus aux lames silanisées est assurée principalement par le traitement de la lame avec des agents comme le silane (ou un composé similaire). Ce revêtement crée des liaisons chimiques entre la surface de la lame et le tissu, augmentant l'adhérence [181].

Cela permet de maintenir les coupes de tissu en place lors des nombreuses étapes de l'analyse, comme le lavage et l'incubation avec des anticorps, et évite leur décollement.

Les coupes fines (4-5 microns) et le séchage des lames pendant au moins une heure à 56-58°C° et/ou toute la nuit à 37°C° favorisent aussi l'adhésion [182].

III.4.3.4 Technique automatisée de l'évaluation des anticorps [183]

Nous utilisons l'automate Bond Max, après avoir mis les lames blanches dans l'étuve à 60°C° pendant 2h, on étiquette les lames et on les met dans l'automate (Voir annexe 9).

Ce protocole assure une coloration IHC optimale avec une détection précise des antigènes, grâce à un enchaînement contrôlé des étapes de déparaffinage, de récupération antigénique, de blocage, de détection et de visualisation.



M. BOUKHEVAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 35 : Automate Bond Max pour technique immunohistochimique.

III.4.3.5 Clones utilisés

III.4.3.5.1 Anticorps monoclonal recombinant ZR6 (Zeta BRAF V600E) [184]

L'anticorps Zeta BRAF (V600E) Antibody - Clone ZR6 est un anticorps monoclonal recombinant de lapin, utilisé pour la détection de la mutation V600E du gène *BRAF*. Cette mutation est fréquemment associée à des cancers tels que le mélanome, le cancer colorectal, et le cancer de la thyroïde, et elle est responsable de l'activation constitutive de la protéine BRAF, conduisant à une prolifération cellulaire incontrôlée. L'anticorps est principalement utilisé en immunohistochimie pour identifier la mutation V600E dans des tissus tumoraux fixés et inclus en paraffine. Cette détection est cruciale pour le diagnostic et la prise en charge des cancers associés à cette mutation.

En termes de caractéristiques techniques, l'anticorps montre une réactivité spécifique aux humains (autres espèces non testées) et est principalement destiné à des applications d'immunohistochimie sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Il est formulé dans un tampon avec un porteur de protéines et un conservateur, et doit être stocké à une température comprise entre 2°C et 8°C. Comme contrôle, le mélanome présentant la mutation V600E est couramment utilisé. L'anticorps permet la visualisation nucléaire de la mutation et est de type IgG. L'immunogène utilisé pour générer cet anticorps est un peptide correspondant à la mutation V600E du gène *BRAF*. Cet anticorps représente un outil efficace pour la détection spécifique de la mutation V600E, facilitant ainsi le diagnostic pathologique et la prise de décisions thérapeutiques dans les cancers associés.

III.4.3.5.2 Clone c-kit [185]

L'anticorps Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody – c-kit (CD117), Clone T595, est un anticorps monoclonal dirigé contre c-kit (CD117), une protéine exprimée dans divers tissus normaux et tumoraux. Il est utilisé en immunohistochimie pour identifier l'expression de c-kit dans des échantillons en paraffine, particulièrement utile dans le diagnostic des GISTs (tumeurs stromales gastro-intestinales). Cet anticorps est pertinent dans le mélanome car il est utilisé comme marqueur pour identifier les mélanomes avancés, notamment ceux de type acral, muqueux qui peuvent présenter des mutations activatrices du gène KIT, rendant ces tumeurs potentiellement sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib [12].

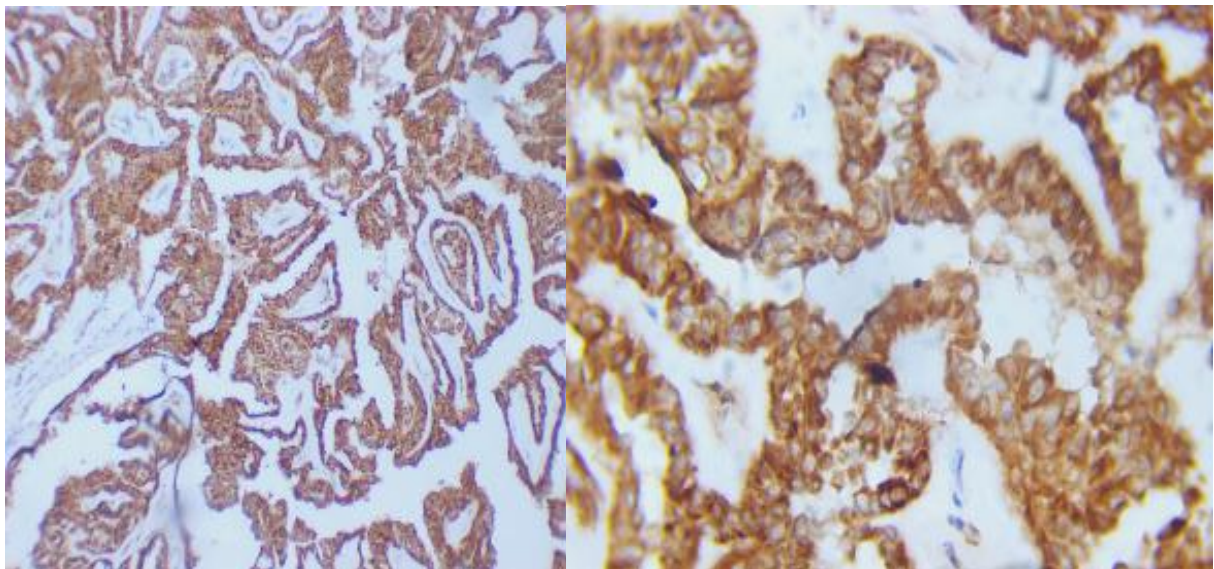
La dilution recommandée est de 1:40, avec une incubation de 30 minutes à température ambiante. Le contrôle positif est recommandé avec des tissus contenant des mastocytes, tandis qu'un contrôle négatif peut être fait avec des tissus musculaires. Il est important de manipuler l'anticorps avec soin, car il contient de l'azide de sodium, une substance toxique.

III.4.3.6 Règles d'interprétation

III.4.3.6.1 Choix des témoins

✓ BRAFV600E

- Il est recommandé d'utiliser des tumeurs confirmées comme étant mutées ou non pour *BRAF* V600E en tant que témoins tissulaires positifs et négatifs pour *BRAF*[186].
- Le carcinome papillaire de la thyroïde peut être utilisé comme témoin positif externe [187,188].
- L'appendice peut également servir de témoin tissulaire négatif, où aucune réaction de coloration ne devrait être observée dans les cellules épithéliales [189].
- À ce jour, aucune donnée n'est disponible sur l'expression à faible niveau de façon constante dans les tissus ou cellules normaux. Il est donc essentiel d'obtenir une réaction distincte et aussi forte que possible pour *BRAF* dans les tumeurs mutées, tout en n'ayant aucune réaction dans les témoins tissulaires négatifs [189].

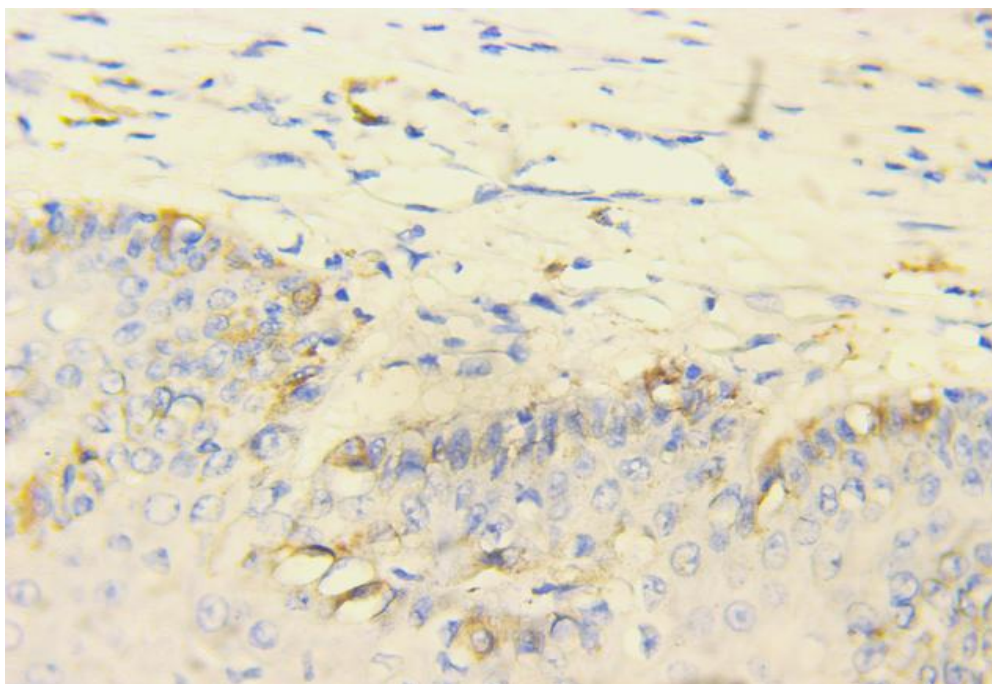


M. BOUKHENA F. service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 36 : Carcinome papillaire de la thyroïde témoin externe de l'anticorps anti BRAFV600E (G x10 et x40).

✓ **c-kit**

- Les types cellulaires qui peuvent servir de témoins positifs pour l'étude immunohistochimique sont nombreux, à savoir les mastocytes, certaines cellules souches hématopoïétiques, les cellules germinales, les mélanocytes, les cellules de Cajal gastro-intestinales, ainsi que des cellules épithéliales telles que l'épithélium des canaux du sein, l'épithélium des glandes sudoripares, certaines cellules basales des annexes cutanées, et des sous-ensembles de neurones, en particulier dans le cervelet [190].
- De bons contrôles négatifs incluent le muscle lisse normal et le tissu lymphoïde [190].



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 37 : Les mélanocytes témoins internes du c-kit (Gx 20).

III.4.3.6.2 Règles générales

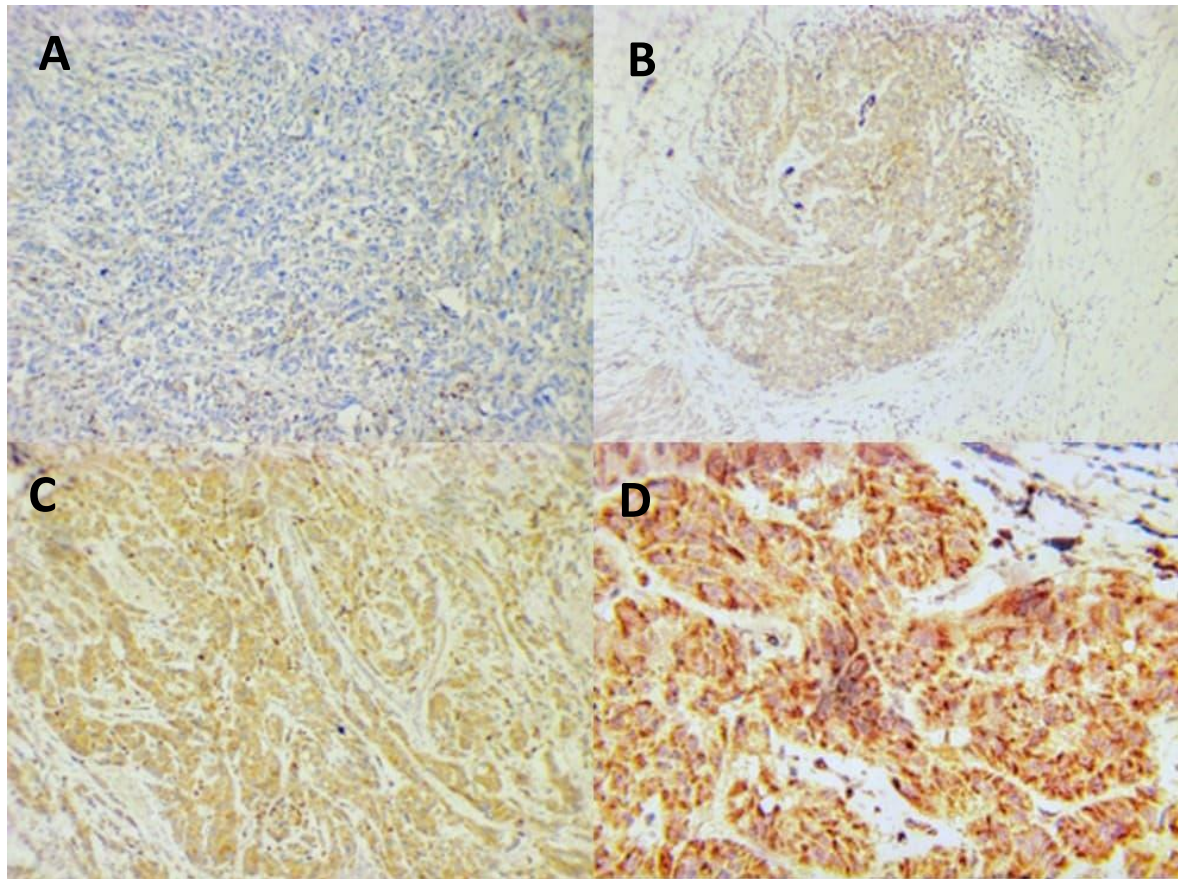
✓ **Pour le BRAFV600E**

Il y a deux méthodes d'interprétation :

1. Selon Boursault *et al.* [191], l'immunomarquage est principalement interprété comme positif ou négatif. Les lames sont considérées comme positives lorsque plus de 90 % des cellules tumorales présentent un marquage cytoplasmique brun clair à modéré ou fort, tandis qu'elles sont considérées comme négatives lorsqu'il n'y a pas de marquage ou seulement un marquage nucléaire en points, un marquage faible de cellules dispersées ou un marquage des monocytes/macrophages [192].

2. Selon Løes *et al.* L'intensité de l'immunomarquage a été classée comme suit :

- Grade 0 si aucun marquage visible n'était présent.
- Grade 1 si un marquage cytoplasmique diffus faible était observé.
- Grade 2 si un marquage cytoplasmique diffus et granulaire modéré était noté.
- Grade 3 si un marquage cytoplasmique principalement granulaire fort était détecté.
- Aucun marquage (grade 0) et un marquage de grade 1 ont été considérés comme négatifs pour V600E, tandis que les grades 2 et 3 ont été considérés comme des échantillons positifs.[192,193]



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 38 : Scores du marquage du BRAF V 600E dans un mélanome cutané :

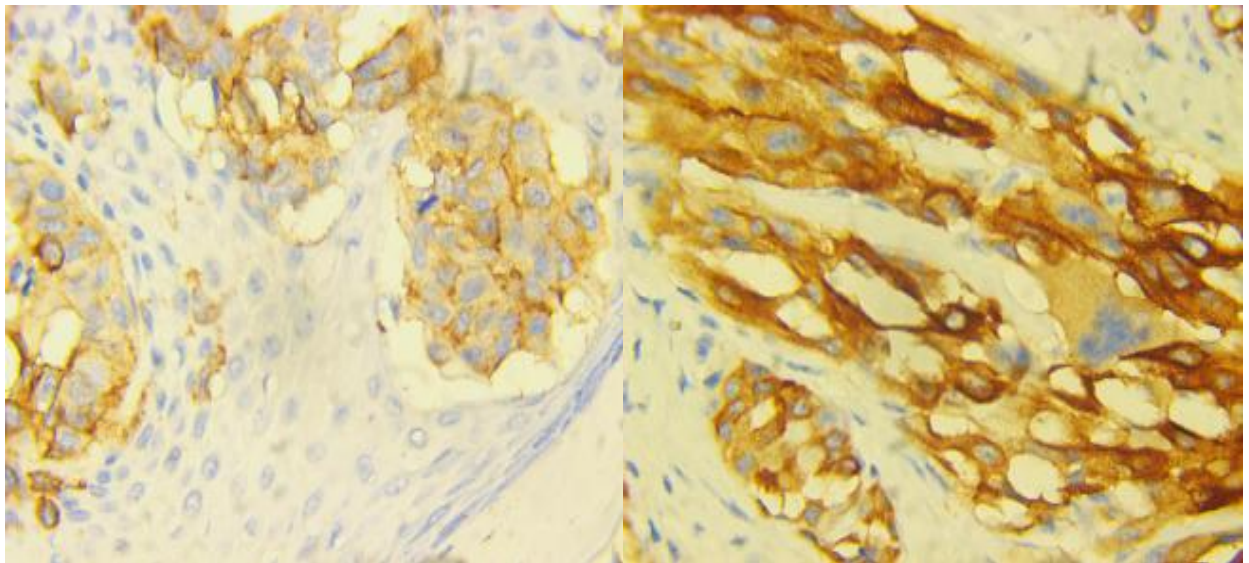
A : Score 0	} Négatifs
B : Score 1	
C : Score 2	} Positifs
D : Score 3	

✓ **Pour le c-kit :**[194–197]

Le nombre de cellules marquées (un marquage cytoplasmique) doit être comptabilisé comme suit :

- 0 pour aucune cellule marquée.
- 1 (+) pour moins de 10 % de cellules positives.
- 2 (++) pour 10 à 50 % de cellules positives.
- 3 (+++) pour 51 à 100 %

Il est difficile de différencier le marquage cytoplasmique et membranaire, car des études antérieures ont montré un marquage cytoplasmique en plus du marquage membranaire dans les cellules de mélanome positives pour c-kit.



M. BOUKHENA, service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 39: Marquage cytoplasmique des cellules tumorales au c-kit (CD117) (G x20).

IV – Résultats

IV.1 Répartition des mélanomes cutanés selon l'année du prélèvement

Au cours des cinq dernières années, 107 prélèvements, issus de 90 patients, ont été analysés. L'incidence la plus élevée a été observée en 2023 soit 29 cas, tandis que l'année 2022 a présenté l'effectif le plus faible soit 17 cas.

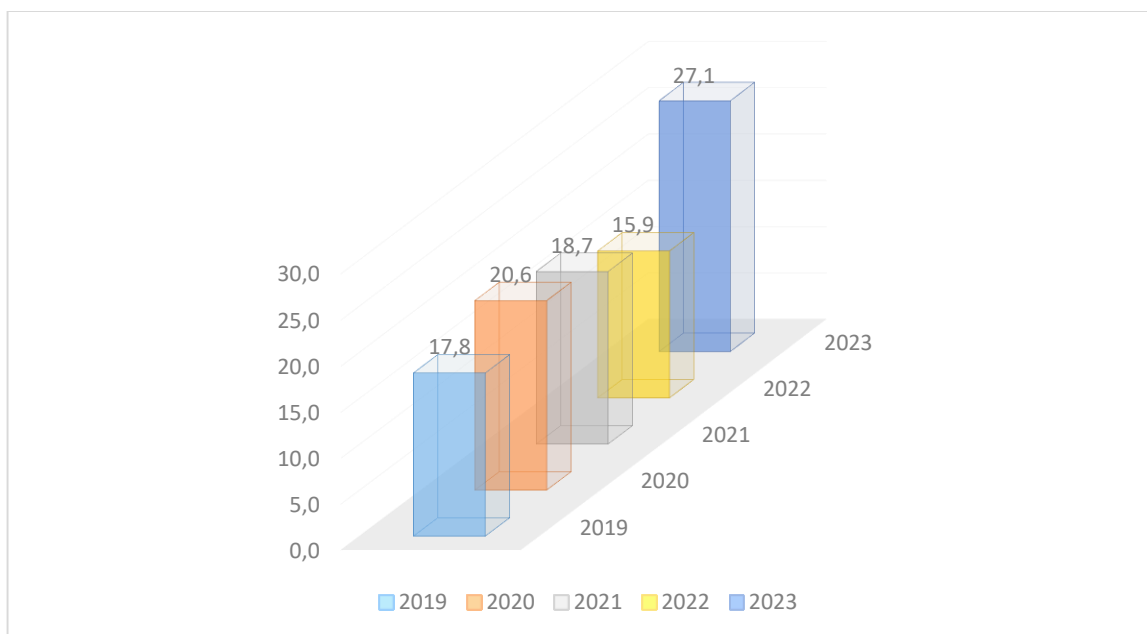


Figure 40 : Répartition des cas de mélanomes selon l'année du prélèvement.

IV.2 Répartition des prélèvements selon l'établissement d'origine

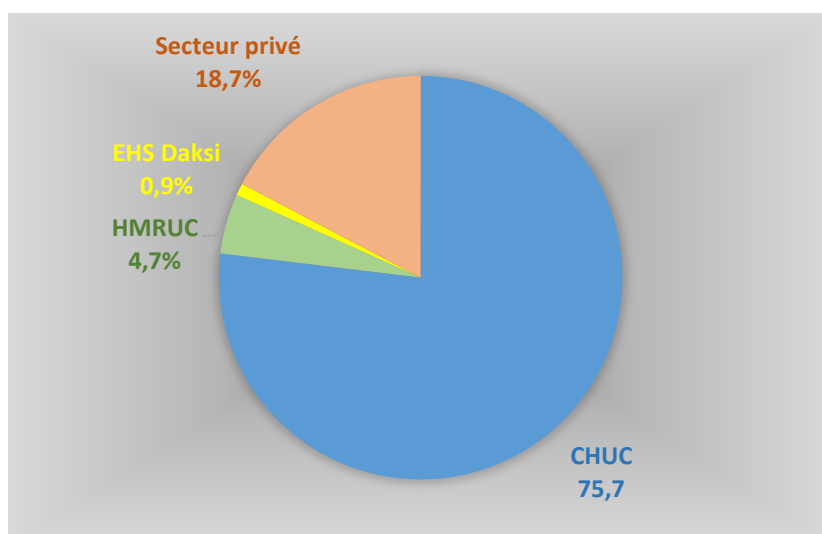


Figure 41 : Répartition des mélanomes cutanés selon les établissements d'origine.

La plupart des prélèvements traités proviennent du CHU de Constantine avec 81 cas suivis du secteur privé (20 cas) de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (5 cas) et de l'établissement hospitalier spécialisé de Daksi avec un cas (**figure 41**).

Au niveau du CHU la majorité des prélèvements nous sont adressés par les services de Chirurgie plastique, de dermatologie et de chirurgie maxillo-faciale (**Tableau 1**).

Tableau 1: Répartition des mélanomes cutanés selon le service d'origine au CHUC.

Service	Nombre de prélèvements	Pourcentage
Chirurgie A	1	1,2
Chirurgie B	2	2,46
Chirurgie maxillo-faciale	17	21
Chirurgie plastique	30	37
Chirurgie thoracique	2	2,46
Dermatologie	18	22,2
Neurochirurgie	1	1,2
ORL	1	1,2
Orthopédie	3	3,7
Pneumologie	1	1,2
Radiologie	1	1,2
Traitement ambulatoire	4	4,9
Total	81	100,0

IV.3 Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe

Notre étude comprend 57 hommes et 33 femmes, soit un sex-ratio de 1,72 signant une prédominance masculine (**Figure 42**).

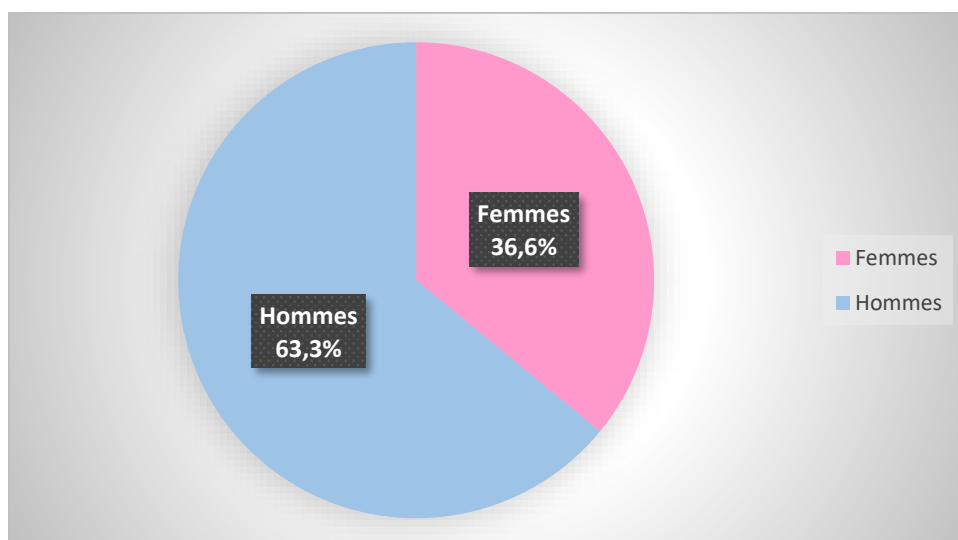


Figure 42: Répartition du mélanome selon le sexe.

IV.4 Répartition des mélanomes cutanés selon l'âge

Tableau 2 : Répartition du mélanome cutané en fonction de l'âge.

Age	Nombre	Pourcentage
<40 ans	12	13,5
40-49 ans	11	12,4
50-59 ans	19	21,3
60-69 ans	25	28,1
70-79 ans	16	18,0
80-89 ans	5	5,6
90-99 ans	1	1,1
NP	1	
Total	90	100,0

L'âge moyen des patients était de $57,91 \pm 15,67$ ans, avec une médiane de 61 ans et des extrêmes de 3,5ans et de 92 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 60-69 ans, comptant 25 cas (28,1 %), suivie des 50-59 ans avec 19 cas (21,3 %). Par ailleurs, 23 patients (25,9 %) avaient moins de 50 ans. L'âge n'a pas été précisé chez un patient.

IV.5 Analyse croisée de la distribution des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge dans notre échantillon d'étude

Tableau 3: Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Femme	Homme	Nombre	P
<40 ans	6	6	12	P=0,017
40-49 ans	3	8	11	
50-59 ans	12	7	19	
60-69 ans	4	21	25	
70-79 ans	4	12	16	
80-89 ans	3	2	5	
90-99 ans	1	0	1	
NP	0	1		
Total	33	57	90	

Les résultats de notre étude révèlent une distribution distincte du mélanome selon le sexe et l'âge. Chez les femmes, la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 59 ans. En revanche, chez les hommes, le pic de fréquence du mélanome est observé à un âge plus avancé, entre 60 et 69 ans. L'âge n'a pas été précisé chez un patient.

IV.6 Répartition selon la nature du prélèvement

La majorité de nos prélèvements sont des pièces de biopsies exérèses cutanées avec 67 cas soit un pourcentage de 62,6 % suivies des biopsies cutanées avec 13,1 % de l'ensemble des prélèvements.

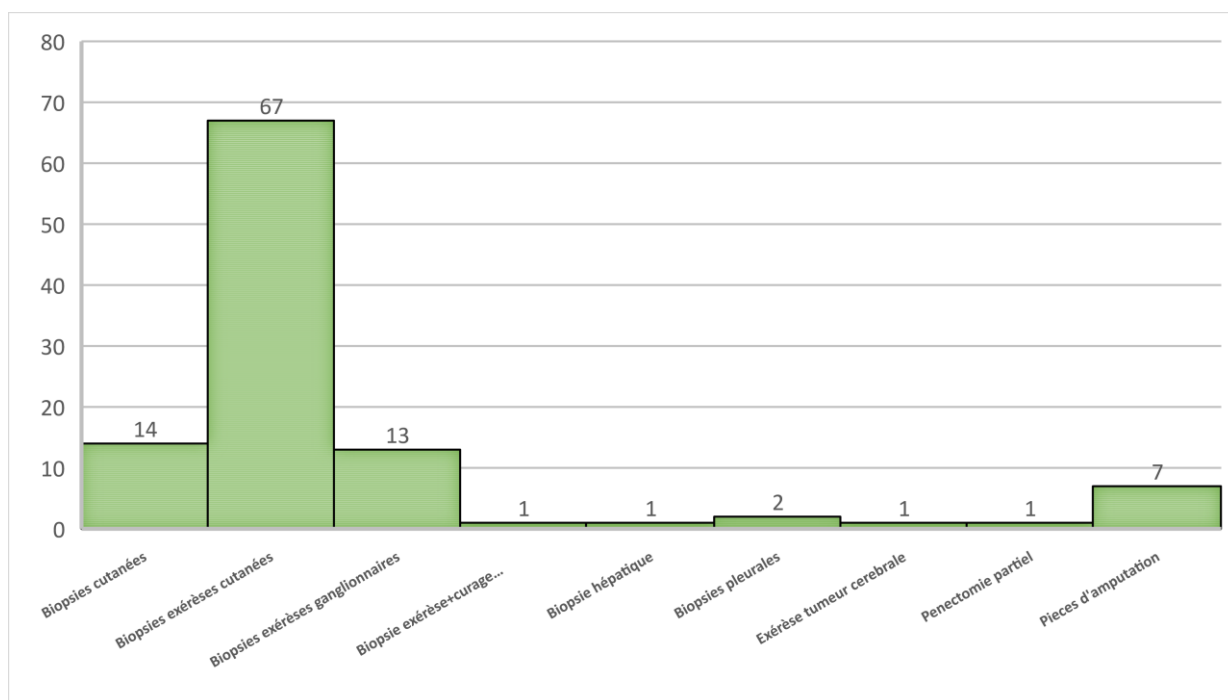


Figure 43 : Répartition du mélanome selon la nature du prélèvement.

IV.7 Répartition du mélanome cutané selon le siège

Tableau 4 : Répartition des mélanomes cutanés selon le siège anatomique.

Siège	Fréquence	Pourcentage (%)
Acral	41	52,6
Membre inférieur	7	9,0
Membre supérieur	5	6,4
Extrémité céphalique	15	19,2
Tronc	10	12,8
Total	78	100,0

L'étude porte sur 90 patients, dont 78 ont été diagnostiqués à partir de prélèvements cutanés, quel que soit le type de procédure effectuée (biopsie, exérèse, désarticulation, amputation, etc.). Ces lésions étaient réparties sur différentes localisations anatomiques, avec une prédominance du siège acral (52,6 %), suivi de l'extrémité céphalique (19,2 %) et du tronc (12,8 %).



Service de chirurgie plastique CHU Benbadis Constantine

Figure 44:Mélanome de siège acral .



Service de chirurgie plastique CHU Benbadis Constantine

Figure 45:Mélanome de siège acral .



Figure 46: Mélanomes temporal et rétro-auriculaire .

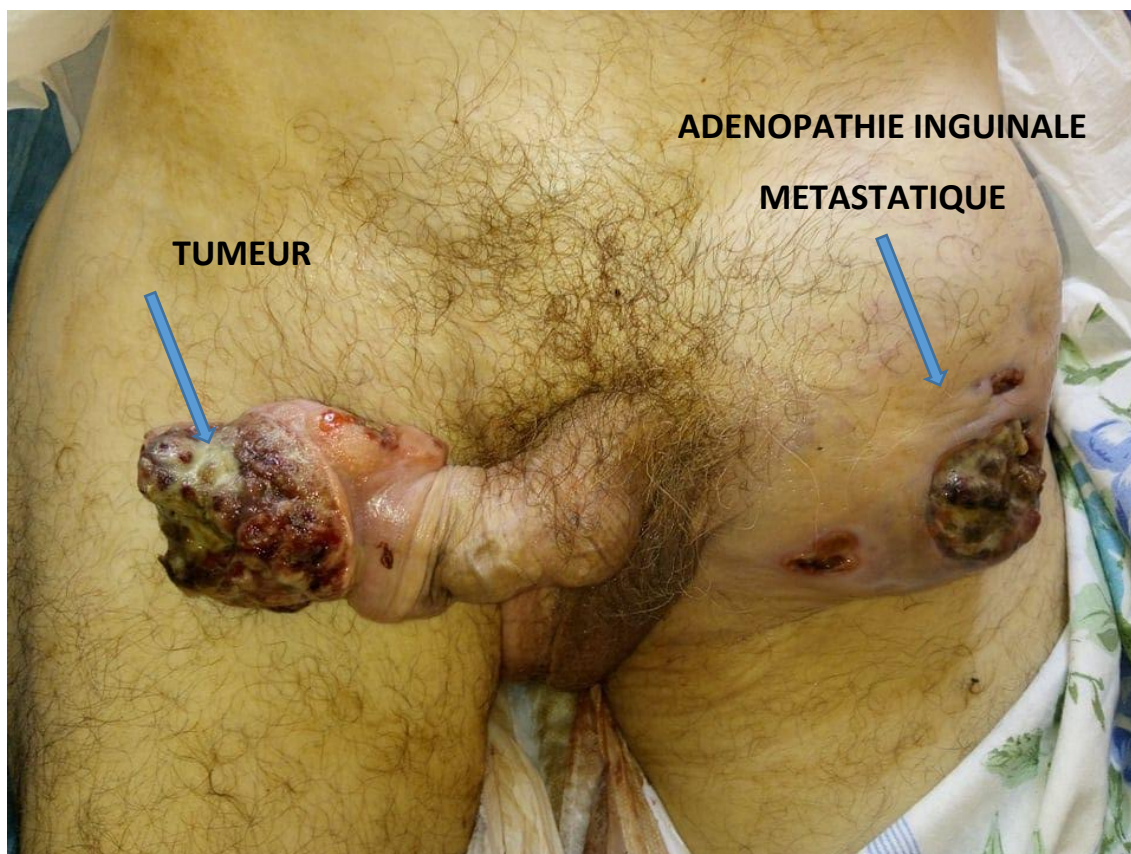


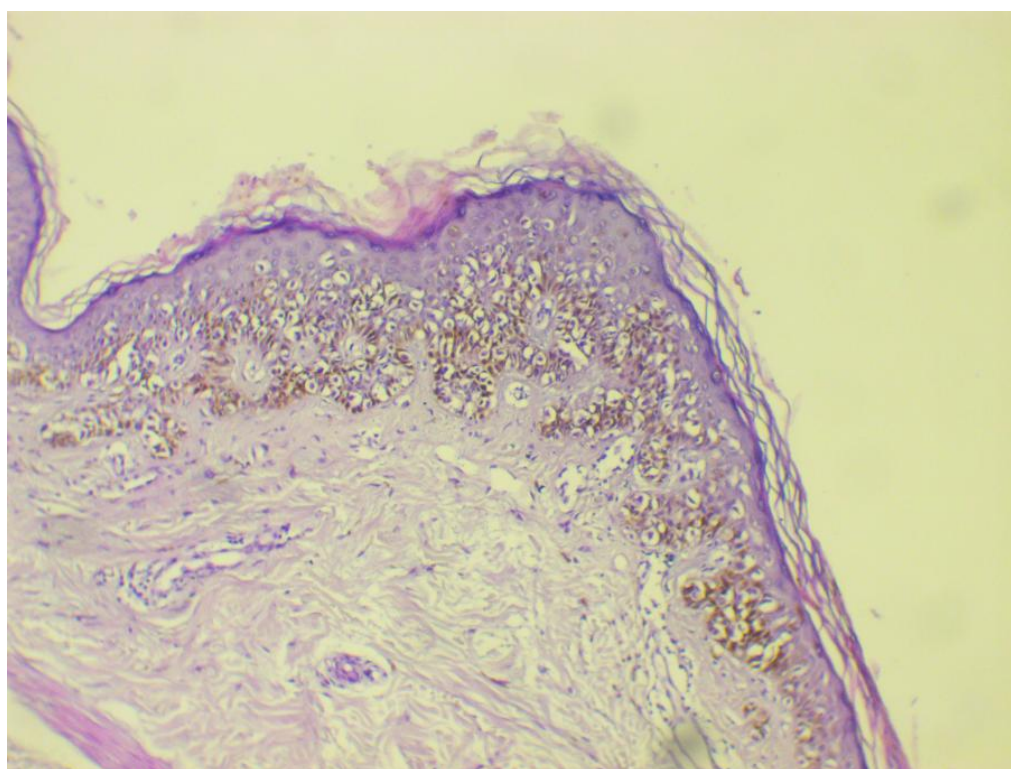
Figure 47: Mélanome de la verge avec volumineuse adénopathie inguinale

IV.8 Répartition des mélanomes cutanés selon le type histologique

Tableau 5: Répartition des mélanomes selon le type histologique.

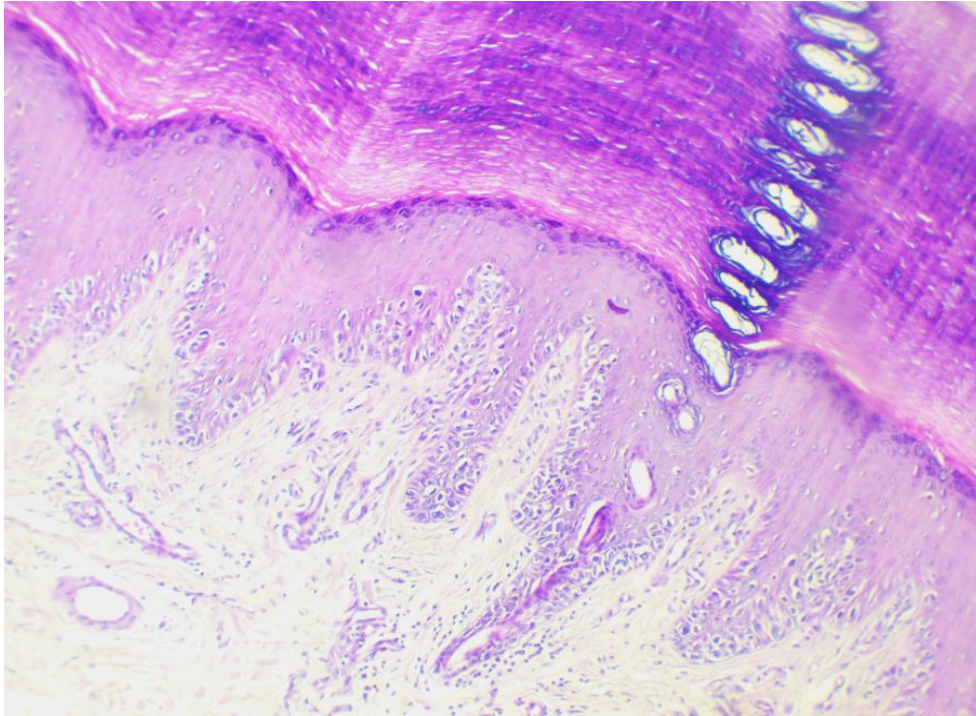
Type histologique	Fréquence	Pourcentage
Lentigo malin	9	11,5
Mélanome à extension superficielle SSM	12	15,4
Mélanome acro-lentigineux	37	47,4
Mélanome nodulaire	19	24,3
Mélanome spitzoïde	1	1,3
Total	78	100,0

Sur les 90 patients 78 présentaient des localisations primitives cutanées. Les types histologiques sont dominés par le mélanome acro-lentigineux retrouvé dans 37 cas soit 47,4 %, suivi par le mélanome nodulaire retrouvé dans 19 cas soit 24,3 %.



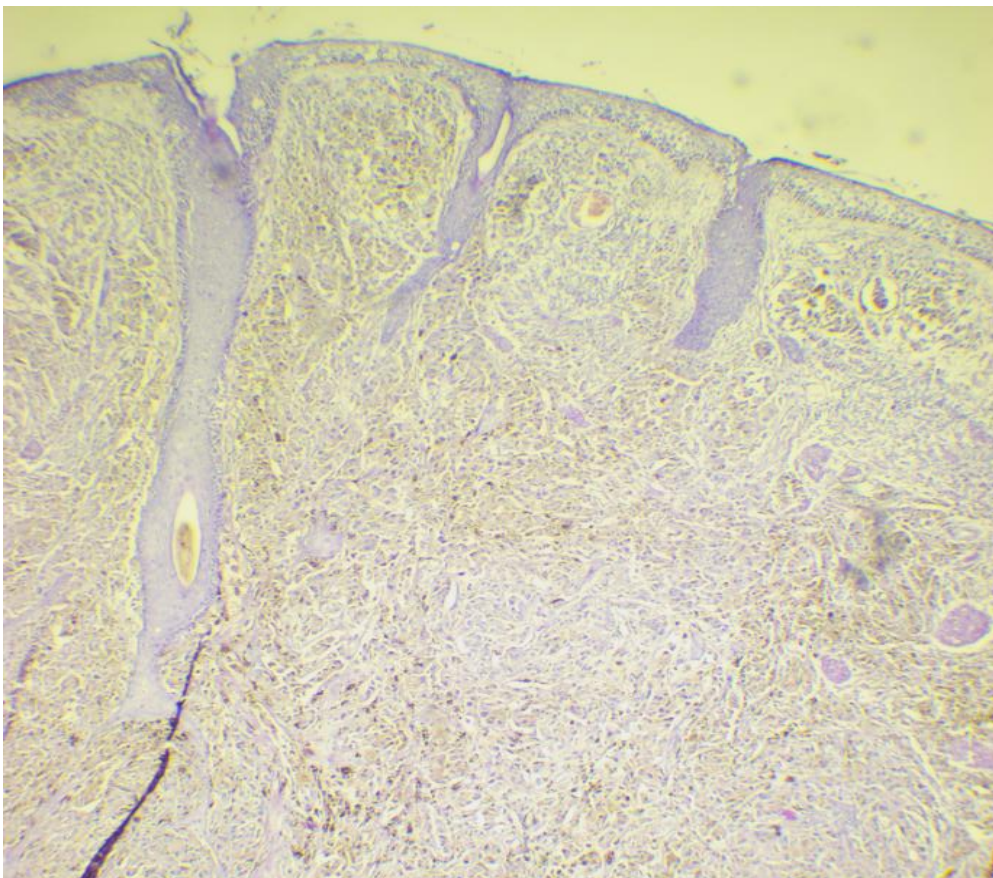
M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 48: Mélanome à extension superficielle (SSM) (Gx10)H&E..



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 49: Mélanome acro-lentigineux (G x10) H&E.



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 50: Mélanome nodulaire (G x 4) H&E.

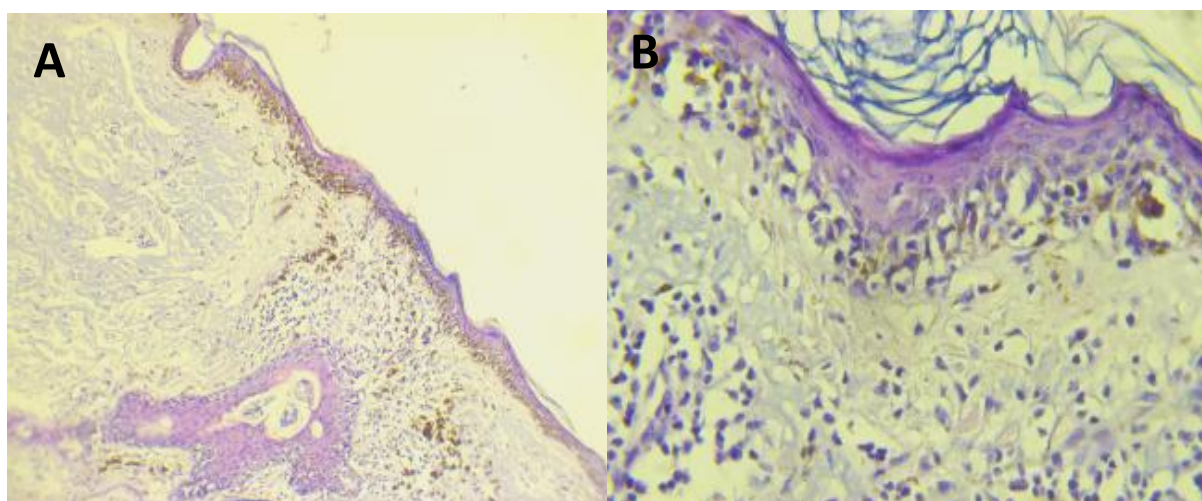


Figure 51: Lentigo Malin (G x 10 et x 40) H&E.

IV.9 Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et le type histologique

Tableau 6 : Répartition des types histologiques selon le sexe.

Sous type histologique	F	M	Total	P
Lentigo malin	4	5	9	P=0,827
Mélanome SSM	3	9	12	
Mélanome acro-lentigineux	14	23	37	
Mélanome nodulaire	6	13	19	
Mélanome spitzoïde	0	1	1	
Total	27	51	78	

Le mélanome acrolentigineux est le type histologique le plus fréquent chez les deux sexes, représentant 51,85 % des cas chez les femmes et 45,09 % chez les hommes. Le mélanome nodulaire est le deuxième type le plus fréquent, légèrement plus élevé chez les hommes (25,49 %) que chez les femmes (22,22 %). Les autres types (lentigo malin, SSM, et spitzoïde) sont moins courants, avec des proportions similaires entre les sexes. Le test statistique (Chi=1,50 ; p = 0,827) indique qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes dans la répartition des types histologiques de mélanome. En conclusion, la distribution des types histologiques est homogène entre hommes et femmes, avec une prédominance globale du mélanome acrolentigineux.

IV.10 Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe, le siège anatomique et le type histologique

Tableau 7: Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe, le siège anatomique et le type histologique.

Siege	Type histologique	Sexe	
		F	M
Acral	MAL	14	23
	Nodulaire	0	4
Membre inférieur	Nodulaire	1	3
	SSM	1	2
Membre supérieur	Nodulaire	1	2
	SSM	0	1
	Spitzoïde	0	1
Tronc	Nodulaire	0	2
	SSM	2	6
Extrémité céphalique	Nodulaire	4	2
	Lentigo malin	4	5
Total		27	51

Dans cette série, le type histologique le plus représenté est le mélanome acral lentigineux (MAL), avec 37 cas, soit 47,4 % de l'ensemble. Il est exclusivement localisé au niveau acral, et montre une nette prédominance masculine (23 hommes contre 14 femmes).

Le mélanome nodulaire constitue le deuxième type histologique le plus fréquent, avec 19 cas (24,3 %). Ce sous-type est réparti sur plusieurs localisations : acrale (4 cas), membre inférieur (4 cas), membre supérieur (3 cas), tronc (2 cas) et extrémité céphalique (6 cas). Une prédominance masculine est également notée (13 hommes contre 6 femmes).

Les mélanomes à extension superficielle (SSM) représentent 12 cas, soit 15,4 %, répartis entre le membre inférieur (3 cas), le membre supérieur (1 cas) et le tronc (8 cas). Là encore, les hommes sont plus fréquemment atteints (9 cas masculins contre 3 féminins).

Le lentigo malin, exclusivement retrouvé au niveau de l'extrémité céphalique, totalise 9 cas, soit 11,5 %, avec une répartition relativement équilibrée entre les sexes (5 hommes et 4 femmes).

Enfin, un seul cas de mélanome spitzoïde a été identifié, localisé au membre supérieur chez un homme, représentant 1,3 % des cas.

IV.11 Répartition des mélanomes cutanés selon l'indice de Breslow

Tableau 8 : Répartition des mélanomes cutanés selon l'épaisseur tumorale .

Epaisseur selon Breslow(mm)	Fréquence	Pourcentage
0	5	7,6
T1 :0,01-1	4	6,1
T2 :1,01-2	5	7,6
T3 :2,01-4	16	24,2
T4 :>4,00	36	54,5
NP	01	
Total	67	100,0

L'épaisseur de Breslow ne peut être évaluée de façon précise que sur les exérèses cutanées. Un seul cas était non évaluable, en raison de l'absence du bloc de paraffine et de la donnée dans le compte rendu anatomopathologique. L'indice de Breslow moyen des mélanomes inclus dans notre étude est de $6,11 \pm 4,88$ mm. La majorité des cas correspond à des mélanomes très avancés ou épais, avec une épaisseur supérieure à 4 mm, représentant 36 observations, soit 54,5 % de l'ensemble. Les mélanomes avancés, dont l'épaisseur est comprise entre 2,01 et 4 mm, regroupent 16 cas, ce qui correspond à 24,2 %. Les mélanomes intermédiaires, avec une épaisseur comprise entre 1,01 et 2 mm, concernent 5 cas, représentant ainsi 7,6 %. Les mélanomes fins, dont l'épaisseur est inférieure ou égale à 1

mm, sont rapportés dans 4 cas, soit 6,1 %. Enfin, les mélanomes in situ, caractérisés par une absence d'invasion en profondeur (épaisseur de 0 mm), sont observés dans 5 cas, correspondant à 7,6 %. Epaisseur tumorale en fonction du sexe dans les mélanomes cutanés

Tableau 9 : Répartition de l'épaisseur tumorale selon le sexe.

Epaisseur selon Breslow(mm)	Sexe		Total	P
	F	M		
0	2	3	5	P=0,882
0,01-1,00	1	3	4	
1,01-2,00	2	3	5	
2,01-4,00	5	11	16	
>4,00	16	20	36	
NP	00	01	01	
Total	26	41	67	

L'épaisseur tumorale est évaluée uniquement sur les 67 pièces d'exérèses cutanées.

Les mélanomes fins et épais sont plus fréquents chez l'homme, avec un p value d'environ 0,88 il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes.

Un cas n'a pas pu être évalué.

IV.12 Epaisseur tumorale et sous types histologiques des mélanomes cutanés

Tableau 10 : Répartition des types histologiques selon l'épaisseur tumorale.

Indice Breslow (mm)	Lentigo malin	Mélanome SSM	Mélanome acro-lentigineux	Mélanome nodulaire	Mélanome spitzoïde	NP	Total	P
0	2	1	2	0	0		5	P=0,294
0,01-1,00	1	2	1	0	0		4	
1,01-2,00	1	1	2	1	0		5	
2,01-4,00	0	2	6	8	0		16	
> 4,00	3	4	19	9	1		36	
NP							1	
Total	7	10	30	18	1	1	67	

Parmi les mélanomes acrolentigineux, 63,3 % sont classés comme épais, avec une épaisseur supérieure à 4 mm. Concernant les mélanomes nodulaires, la moitié d'entre eux (50 %) sont également épais. En revanche, 42,9 % des lentigo malins sont des mélanomes fins, présentant une épaisseur inférieure ou égale à 1 mm. La valeur de p est supérieure à 0,05, indiquant l'absence de dépendance statistiquement significative entre les sous-types histologiques et l'épaisseur tumorale dans notre série. L'épaisseur n'a pas été évalué chez un patient.

IV.13 Répartition selon le niveau de Clark

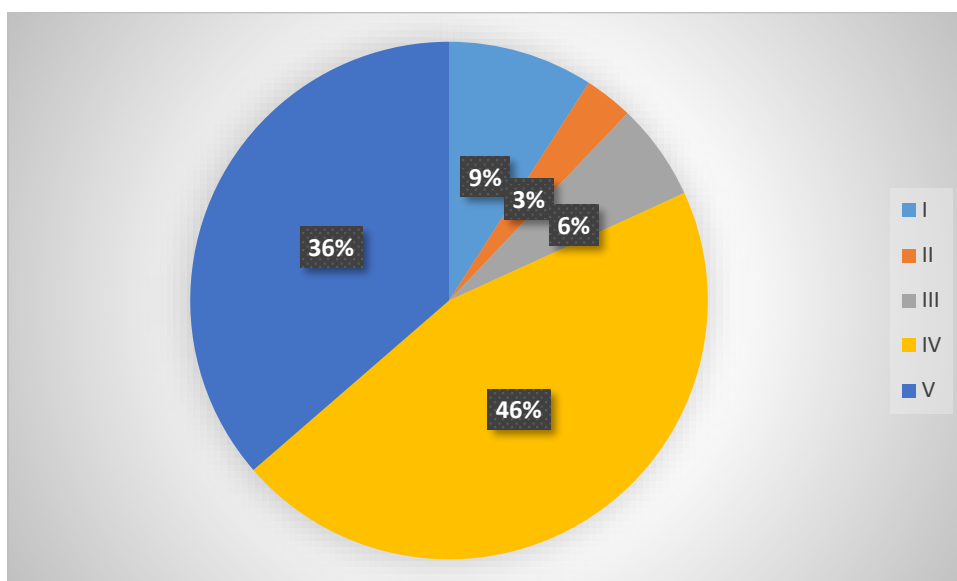


Figure 52 : Répartition des mélanomes selon le niveau d'invasion (niveau de Clark).

La majorité des cas se situent aux niveaux IV avec 30 cas et V avec 24 cas. Cela indique une infiltration plus profonde du mélanome, atteignant les structures profondes du derme (niveau IV) et les tissus sous-cutanés (niveau V). On note une faible représentation des niveaux superficiels : Les niveaux I, II et III combinés ne représentent que 12 cas.

Le niveau de Clark n'a pas pu être précisé chez 1 patient.

IV.14 Relation épaisseur tumorale et niveau d'invasion des mélanomes cutanés

Dans notre étude 100 % des mélanomes épais (> à 4 mm) sont de niveau IV ou V de Clark et 88,9 % des mélanomes fins sont de niveau I et II de Clark (8/9). Un Khi 2 de 104,815 et une P value inférieure à 0,001 suggèrent une forte association statistique entre l'épaisseur tumorale et le niveau d'invasion de Clark. Dans 2 cas le niveau de Clark et l'épaisseur tumorale n'étaient pas renseignés.

Tableau 11: Relation entre épaisseur tumorale et niveau d'invasion.

Epaisseur selon Breslow (mm)								Total	P
Niveau de Clark		0	0,01-1,00	1,01-2,00	2,01-4,00	>4,00	NP		P<0,001
	I	5	1	0	0	0		6	
	II	0	2	0	0	0		2	
	III	0	1	1	2	0		4	
	IV	0	0	2	11	16		29	
	V	0	0	2	2	20		24	
	NP							02	
Total		5	4	5	15	36	02	67	

IV.15 Répartition des mélanomes cutanés selon la présence ou l'absence d'ulcération

Tableau 12: Répartition selon la présence d'ulcération.

L'ulcération	Fréquence	Pourcentage
Epiderme ulcéré	59	75,6
Epiderme non ulcéré	19	24,3
Total	78	100,0

75,6 % des mélanomes de notre série sont ulcérés.

IV.16 Relation entre le type histologique et l'ulcération de l'épiderme dans les mélanomes cutanés

Une ulcération a été observée dans 59 cas sur 78. Elle est présente dans 4 cas de lentigo malin, 6 cas de mélanome SSM, 34 cas de mélanome acro-lentigineux, 14 cas de mélanome nodulaire et 1 cas de mélanome spitzoïde. L'association entre le type histologique et la

présence d'ulcération est statistiquement significative ($p = 0,011$). Cette association concerne principalement les mélanomes acro-lentigineux et nodulaires.

Tableau 13: Répartition des sous- types histologiques selon la présence d'ulcération.

Sous type histologique	Epiderme ulcéré	Epiderme non ulcéré	Total
Lentigo malin	4	5	9
Mélanome SSM	6	6	12
Mélanome acro-lentigineux	34	3	37
Mélanome nodulaire	14	5	19
Mélanome spitzoïde	1	0	1
Total	59	19	78

P=0,011

IV.17 Relation entre ulcération et épaisseur tumorale des mélanomes cutanés

Tableau 14: Relation entre ulcération et épaisseur tumorale.

Epaisseur selon Breslow	Epiderme ulcéré	Epiderme non ulcéré	Total
0	2	3	5
0,01-1	1	3	4
1,01-2	4	1	5
2,01-4	12	4	16
>4mm	33	3	36
NP	01	00	01
	53	14	67

P=0,004

La majorité des cas ulcérés (33 cas) sont observés dans la catégorie des tumeurs d'épaisseur >4 mm. À l'inverse, les formes non ulcérées sont nettement moins fréquentes dans l'ensemble des catégories. La valeur de p obtenue ($p = 0,004$), étant inférieure au seuil de

significativité de 0,05, témoigne d'une association statistiquement significative entre l'ulcération et l'épaisseur tumorale selon Breslow.

L'épaisseur tumorale n'a pas été évaluée sur une pièce d'exérèse.

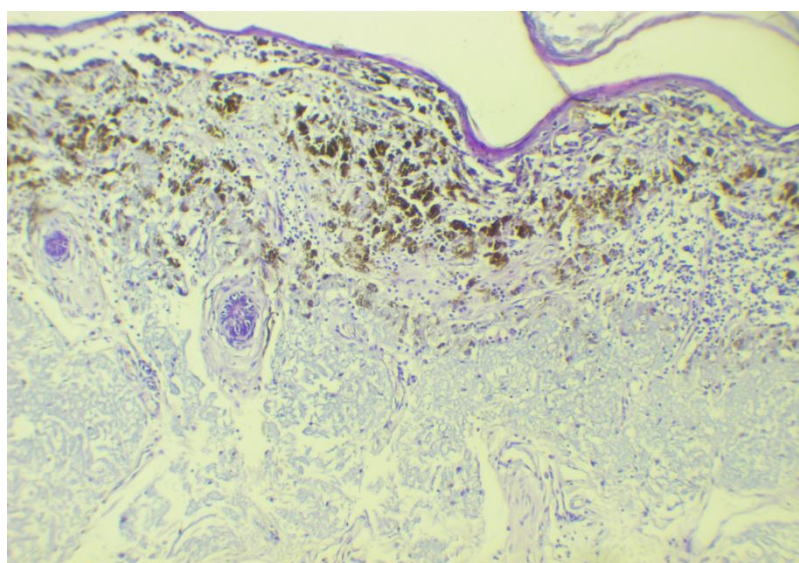
IV.18 Répartition des mélanomes selon les signes de régression

Tableau 15: Répartition selon la présence de signes de régression.

Signes de régression	Fréquence	Pourcentage
Présence	8	12,3
Absence	57	87,7
NP	02	
Total	67	100,0

Des signes de régression ont été observés dans 12,3 % des cas (8/65), tandis qu'ils étaient absents dans 87,7 % des cas.

L'évaluation de la régression tumorale a été limitée aux pièces d'exérèse, compte tenu de leur taille suffisante et de leur représentativité, conditions nécessaires pour une analyse histopathologique fiable. La régression n'a pas pu être évaluée chez deux patients en raison de l'indisponibilité des blocs de paraffine et de l'absence de mention sur le compte rendu anatomopathologique.



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

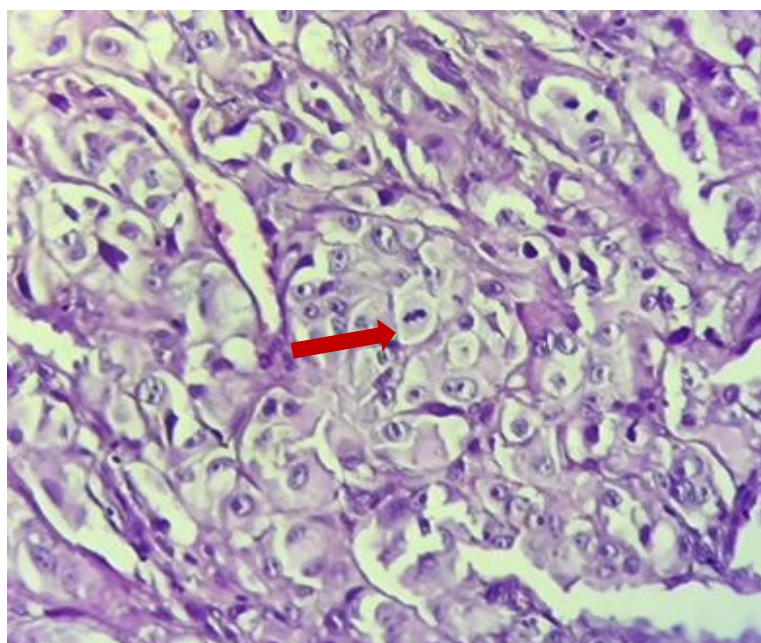
Figure 53 : Foyer de régression (G x10) H&E.

IV.19 Répartition des mélanomes selon l'index mitotique

Tableau 16: Répartition des mélanomes selon l'index mitotique.

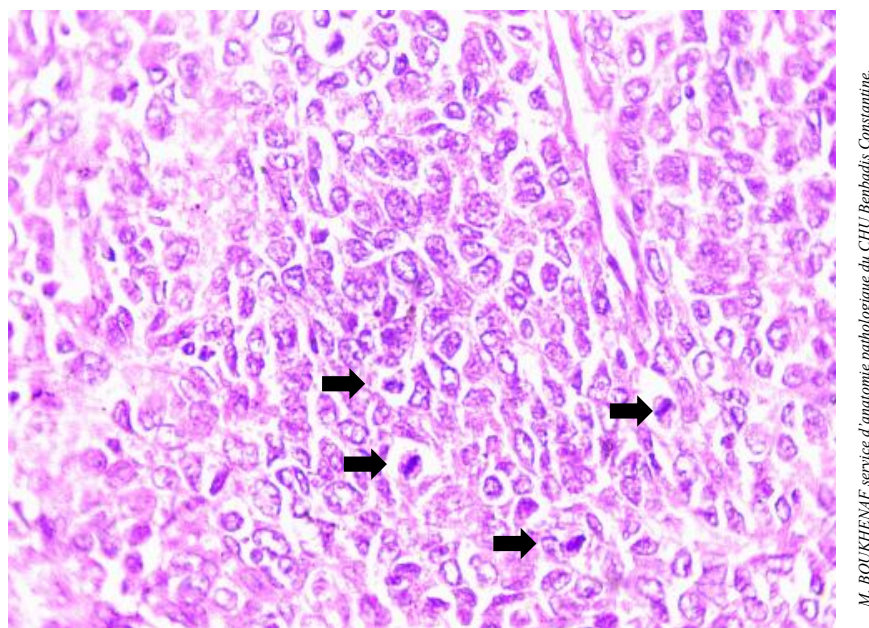
Index mitotique	Fréquence	Pourcentage
1-4 mitoses /mm ²	30	51,7
≥5 mitoses /mm ²	28	48,3
NP	20	
Total	78	100

Sur les 78 cas de mélanome étudiés, l'index mitotique a pu être évalué pour 58 d'entre eux. Cette évaluation a permis de classer les échantillons en deux catégories selon le nombre de mitoses par millimètre carré : de 1 à 4 mitoses avec 30 cas, et supérieur et égale à 5 mitoses /mm² avec 28 cas. Cependant, il n'a pas été possible d'évaluer l'index mitotique pour 20 cas en raison de plusieurs facteurs : soit à cause d'une pigmentation importante rendant le comptage difficile, soit parce que le prélèvement était le siège d'un mélanome in situ, pour lequel l'index mitotique n'est pas évalué. De plus, certains rapports anatomopathologiques n'incluaient pas cette donnée, et il n'était pas possible de refaire des coupes pour une nouvelle évaluation en raison de l'indisponibilité du bloc de paraffine.



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 54: Mitose (G x20) H&E.



M. BOUKHENAF, service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

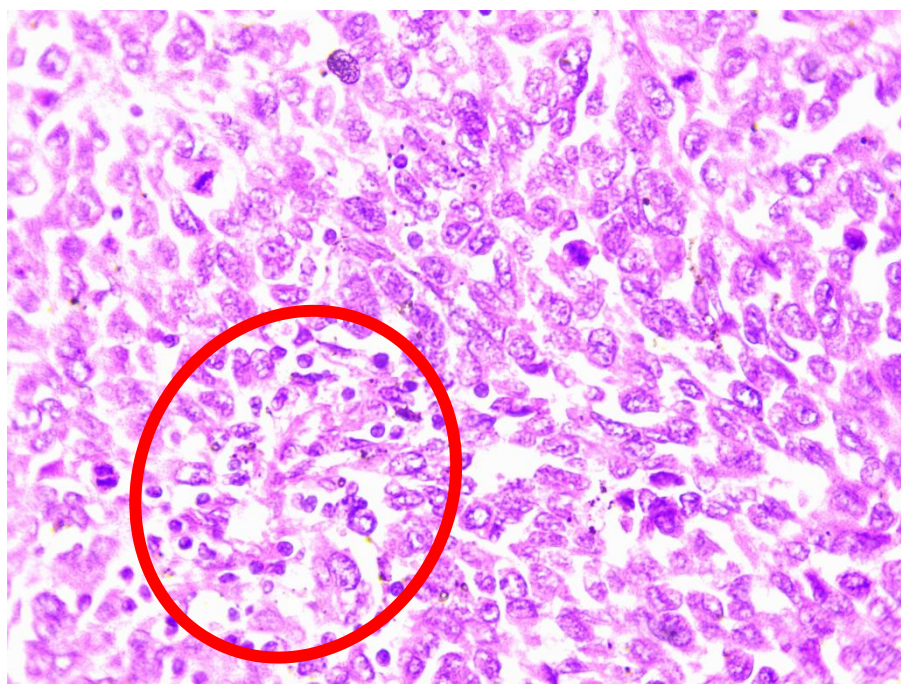
Figure 55: Mitoses (G x40) H&E.

IV.20 Répartition des mélanomes selon la proportion de lymphocytes intra tumoraux TILs

Tableau 17: Répartition des cas selon la proportion des lymphocytes intra tumoraux (TILs).

TILS	Fréquence	Pourcentage
Absence	30	47,6
Brisk	10	15,9
Non brisk	23	36,5
NP	04	
Total	67	100,0

On a noté l'absence de lymphocytes intra-tumoraux dans 30 cas soit 47,6 %. Les TILs type Brisk représentent 10 cas soit 15,9 % et les TILs type non Brisk correspondent à 23 cas soit 36,35%. L'analyse des TILs a été limitée aux pièces d'exérèse, en raison de leur meilleure représentativité permettant une évaluation histologique plus fiable. Les lymphocytes intra-tumoraux n'ont pas été évalués dans 4 cas parmi les 67 exérèses cutanées.



M. BOUKHENAF, service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 56: Lymphocytes intra-tumoraux (grossissement x40) H&E.

IV.21 Relation entre présence de TILs et signes de régression dans les mélanomes cutanés

Tableau 18: Relation entre la présence de lymphocytes intra-tumoraux et régression.

TILs	Présence de signes de régression	Absence de signes de régression	Total	P
Absence	3	27	30	P=0,015
Type Brisk	4	6	10	
Type non Brisk	1	22	23	
NP			4	
Total	8	55	67	

La présence de TILs type Brisk est associée à une proportion élevée de signes de régression (40 %). En cas d'absence de TILs, les signes de régression sont très rares (10 %).

Pour le groupe non-Brisk TILs, les signes de régression sont les plus faibles ($1/23 = 4,3\%$). La p-value pour le test du khi-deux (0,015) est inférieure à 0,05. Cela indique une association statistiquement significative entre la présence des TILS et les signes de régression tumorale. L'évaluation de la régression tumorale et des lymphocytes intra-tumoraux n'a pas été possible dans 4 cas sur les 67 exérèses cutanées.

IV.22 Répartition des mélanomes cutanés selon la présence d'emboles vasculaires tumoraux

Tableau 19: Répartition selon la présence d'emboles tumoraux.

Emboles tumoraux	Fréquence	Pourcentage
Présence	15	23,8
Absence	48	76,2
NP	4	
Total	67	100,0

15 cas présentent des emboles vasculaires tumoraux soit 23,8 % alors que 48 cas n'en présentent pas soit 76,2 %. L'évaluation des emboles vasculaires n'a pas été possible dans quatre cas.

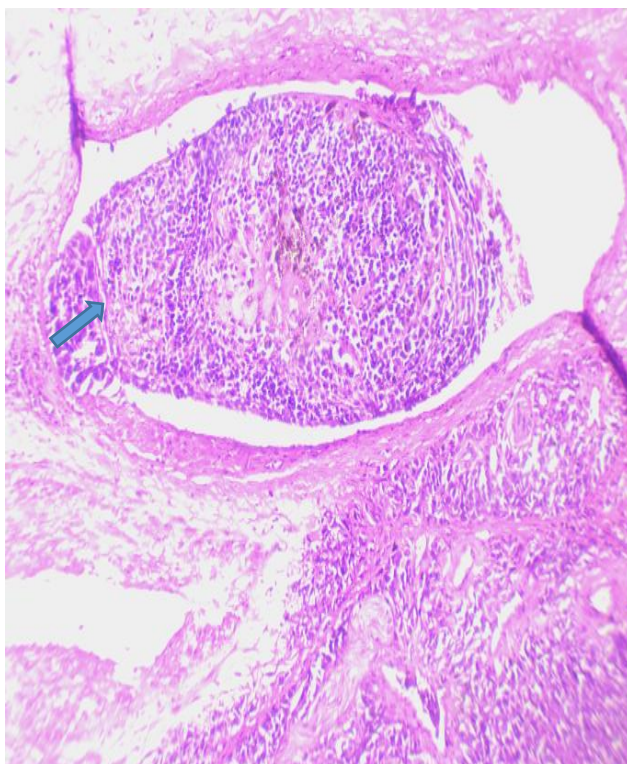


Figure 57 : Embole tumoral (G x10) H&E.

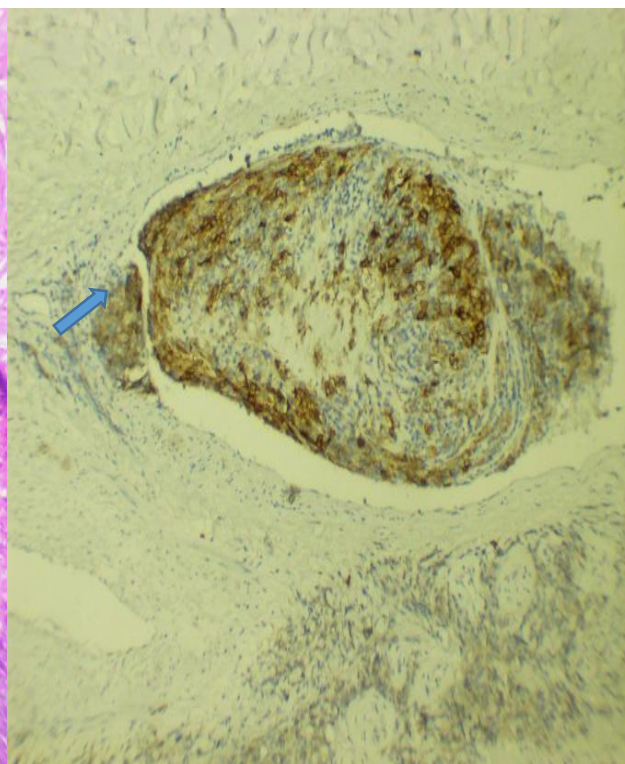


Figure 58: Immunomarquage au CD117(c-kit)(GX10).

IV.23 Relation entre la présence d'embolies vasculaires tumoraux et l'épaisseur tumorale des mélanomes cutanés

Tableau 20: Relation entre épaisseur tumorale et présence d'embolies tumoraux.

Epaisseur tumorale (mm)	Présence d'embolies	Absence d'embolies	Total	P
0	0	5	5	P=0,023
0,01-1,00	0	4	4	
1,01-2,00	2	3	5	
2,01-4,00	0	14	14	
> 4,00	13	22	35	
NP			4	
Total	15	48	67	

La p-valeur obtenue (0,023) est inférieure à 0,05, ce qui indique une relation statistiquement significative entre l'épaisseur selon Breslow et la présence d'embolies tumoraux. On note que les embolies tumoraux sont principalement présents dans les mélanomes d'épaisseur élevée (> 4,00 mm). L'analyse de la présence d'embolies vasculaires n'a pu être réalisée dans 4 cas.

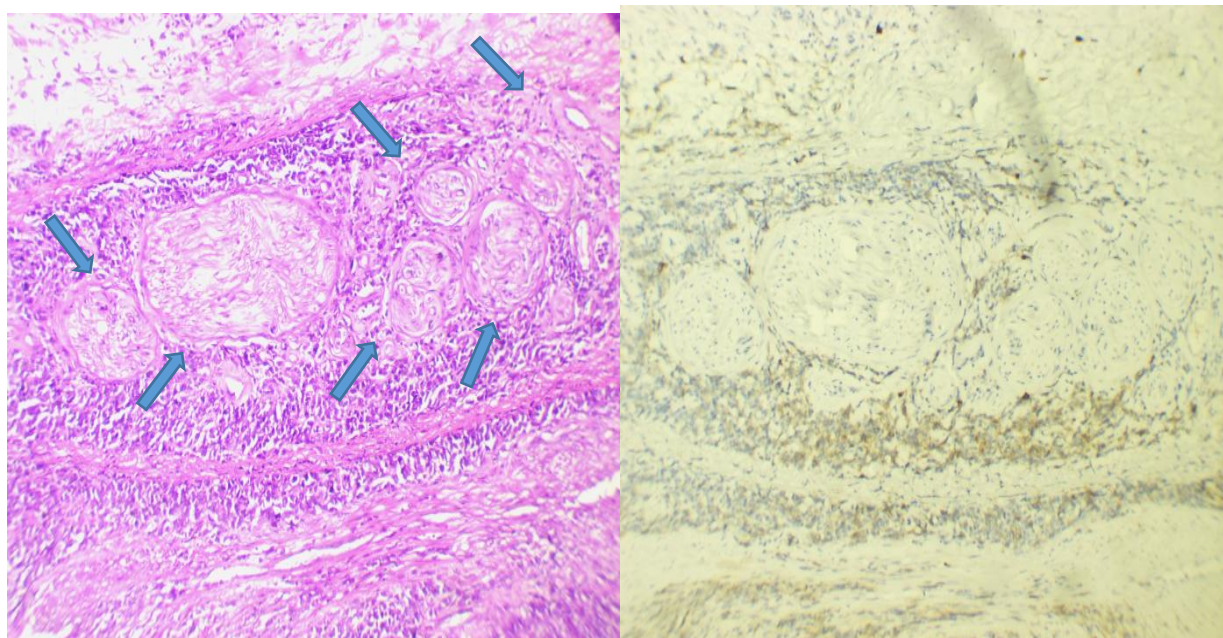
IV.24 Répartition des mélanomes cutanés selon la présence des engainements péri-nerveux

Tableau 21: Répartition des prélèvements selon la présence d'engainements péri nerveux.

Engainements péri-nerveux	Fréquence	Pourcentage
Présents	10	15,9
Absents	53	84,1
NP	4	
Total	67	100,0

Dans cette étude 10 cas sont le siège d'engainements péri nerveux soit 15,9 %, dans 53 cas les engainements péri nerveux n'ont pas été objectivés.

De même, les engainements périnerveux n'ont pas pu être évalués dans quatre cas.



Service d'anatomie pathologique du EHS Daks Constantine.

Figure 59: Engainements péri nerveux (GX10 H&E) Figure 60: Engainements péri nerveux avec marquage au cd117(GX10)

IV.25 Répartition des mélanomes cutanés selon l'état des marges chirurgicales

Tableau 22: Répartition selon l'état des marges chirurgicales.

Marges chirurgicales	Fréquence	Pourcentage
Saines	47	75,8
Infiltrées	15	24,2
NP	5	
Total	67	100,0

Sur les 67 pièces d'exérèses, les marges chirurgicales de 5 prélèvements n'ont pas été précisées.

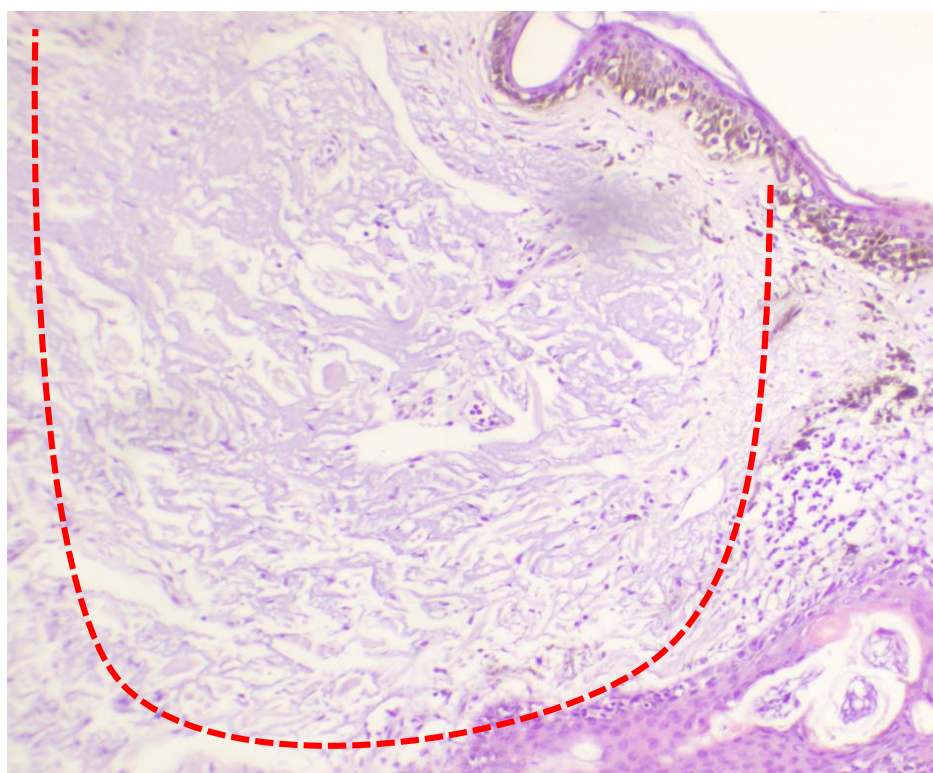
Les marges chirurgicales étaient saines pour 47 prélèvements soit 75,8 %, et incomplètes pour 15 prélèvements soit 24,2 %.

IV.26 Répartition selon la présence d'élastose solaire

Tableau 23: Répartition des mélanomes selon la présence d'élastose solaire.

Elastose solaire	Fréquence	Pourcentage
Présence d'élastose	12	15,38
Absence d'élastose	66	84,61
Total	78	100

Dans cette série 12 cas présentaient une élastose solaire soit un pourcentage de 15,38 %.



M. BOUKHENAFA service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 61: Elastose solaire (grossissement x10) H&E.

IV.27 Répartition selon le stade pT

Les stades avancés dominent nettement avec 50,7 % de pT4b, tandis que les stades précoces et intermédiaires ne représentent que 44,8 % des cas.

Comme pour la majorité des facteurs histopronostiques, le stade pT doit être évalué sur les pièces d'exérèse, qui sont plus profondes et plus représentatives que les biopsies.

Tableau 24: Répartition des mélanome selon le stade pT.

Stade pT	Fréquence	Pourcentage
pTis	5	7,5
pT1a	3	4,5
pT1b	1	1,5
pT2a	1	1,5
pT2b	4	6,0
pT3a	4	6,0
pT3b	12	17,9
pT4a	3	4,5
pT4b	34	50,7
Total	67	100,0

IV.28 Relation stades pT des mélanomes cutanés et tranches d'âge

Tableau 25: Corrélation entre stade pT et tranches d'âge.

Stade pT	0-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	Total	
PTis	0	1	3	1	0	0	0	5	P=0,213
pT1a	1	0	0	1	1	0	0	3	
pT1b	0	1	0	0	0	0	0	1	
PT2a	1	0	0	0	0	0	0	1	
pT2b	1	0	1	1	0	0	1	4	
pT3a	0	2	0	1	0	1	0	4	
pT3b	1	2	3	5	1	0	0	12	
pT4a	1	0	0	1	1	0	0	3	
pT4b	3	3	8	9	8	2	0	33	
NP								1	
Total	8	9	1	19	11	3	1	67	

La majorité des cas se trouve dans la tranche d'âge 60-69ans (19 cas) et dans le stades pT4a/pT4b (36 cas au total). Les stades précoces (pTis, pT1a, pT1b) sont peu représentés, surtout chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Les stades avancés (pT4a et pT4b) sont surreprésentés chez les patients âgés de 50 à 79 ans. Les stades précoces (pTis, pT1) sont répartis entre les groupes plus jeunes, bien que rares. L'âge n'a pas été précisé chez un patient.

IV.29 Relation stades pT et types histologiques des mélanomes cutanés

La répartition des stades pT selon les types histologiques montre des différences notables dans la progression. Le mélanome nodulaire et le mélanome acrolentigineux se distinguent par leur forte prédominance aux stades avancés. Le SSM et le lentigo malin présentent une répartition plus variée, touchant à la fois les stades précoces et avancés. Le mélanome spitzoïde, rare dans cette série, a été observé d'emblée à un stade avancé. L'analyse statistique confirme une relation significative entre le type histologique et la classification pT, malgré certaines limites liées à la taille réduite de certains sous-groupes.

Tableau 26: Corrélation stade pT et sous-type histologique.

Stade pT	L M	SSM	MAL	M N	M S	Total	
pTis	2	1	2	0	0	5	P=0,132
pT1a	1	1	1	0	0	3	
pT1b	0	1	0	0	0	1	
pT2a	1	0	0	0	0	1	
pT2b	0	1	2	1	0	4	
pT3a	0	1	0	3	0	4	
pT3b	0	1	6	5	0	12	
pT4a	0	2	0	1	0	3	
pT4b	3	3	19	8	1	34	
Total	7	11	30	18	1	67	

IV.30 Fréquence des métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés

Tableau 27: Répartition des mélanomes selon la présence de métastases ganglionnaires.

Métastases ganglionnaires	Fréquence	Pourcentage
Avec métastases ganglionnaires	26	26,7
Sans métastases ganglionnaires	64	73,3
Total	90	100

Le tableau présenté illustre la fréquence des métastases ganglionnaires dans un échantillon de 90 observations.

L'échantillon comprend 90 patients. La majorité des patients de cette cohorte ne présentent pas de métastases ganglionnaires. Toutefois, une proportion non négligeable de 26,7 % des patients est atteinte de métastases ganglionnaires, ce qui pourrait indiquer un risque important de dissémination tumorale dans une certaine partie de la population étudiée.

IV.31 Relation entre ulcération et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés

Tableau 28: Relation entre ulcération et métastases ganglionnaires.

Ulcération	Absence de métastases ganglionnaires	Présence de métastases ganglionnaires	Total	
Absence d'ulcération	17	2	19	p=0,0031
Présence d'ulcération	43	16	59	
Non précisé Ou prélèvements Non cutanés	4	8	12	
Total	64	26	90	

La valeur p de 0,0031 est significativement inférieure au seuil de 0,05, indiquant une relation statistiquement significative entre la présence d'ulcération et les métastases ganglionnaires. Les patients présentant une ulcération ont montré une fréquence plus élevée de métastases ganglionnaires.

IV.32 Relation épaisseur tumorale et métastases ganglionnaires

L'épaisseur tumorale est évaluée sur uniquement les 67 pièces d'exérèses tumorales cutanées ; ainsi l'analyse comparative entre épaisseur tumorale et métastases se fera également sur 67 cas. La valeur p de 0,582 est bien supérieure au seuil de signification de 0,05. Cela signifie qu'il n'existe pas de lien statistiquement significatif entre l'épaisseur de Breslow et la présence de métastases ganglionnaires dans cet échantillon.

Tableau 29: Relation épaisseur tumorale –métastases ganglionnaires.

Epaisseur Tumorale(mm)	Absences de métastases ganglionnaires	Présence de métastases ganglionnaires	Total	P=0,251
0	5	0	5	
0,01-1,00	4	0	4	
1,01-2,00	4	1	5	
2,01-4,00	13	3	16	
>4,00	24	13	37	
Total	50	17	67	

IV.33 Association entre sous-type histologique et la présence de métastases ganglionnaires

Tableau 30: Répartition des sous types histologique selon la présence de métastases ganglionnaires.

Sous type Histologique	Absence de métastases ganglionnaires	Présence de métastases ganglionnaires	Total	P= 0,86
Lentigo malin	7	2	9	
SSM	10	2	12	
Mélanome nodulaire	13	6	19	
Mélanome acro- lentigineux	27	10	37	
Mélanome spitzoïde	1	0	1	
Total	58	20	78	

Dans notre série, les métastases ganglionnaires ont été observées dans tous les sous-types histologiques, à l'exception du mélanome spitzoïde. Elles sont particulièrement fréquentes dans les mélanomes acro-lentigineux (10 cas) et nodulaires (6 cas). Cependant, l'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien significatif entre le type histologique et la survenue de métastases ganglionnaires ($p=0,86$).

IV.34 Fréquence des métastases à distance des mélanomes cutanés

Tableau 31: Répartition des mélanomes selon la présence des métastases à distance.

Métastase à distance	Fréquence	Pourcentage
Présence de métastases à distance	19	21,11
Absence de métastases à distance	71	78,89
Total	90	100,0

Dans cette étude 19 patients présentaient des métastases à distance soit (21,1 %) des cas et 71 patients ne présentaient pas des métastases à distance ou bien cette notion n'a pas été précisée dans les dossiers, soit (78,9 %) des cas.

IV.35 Répartition des métastases à distance selon leurs localisations

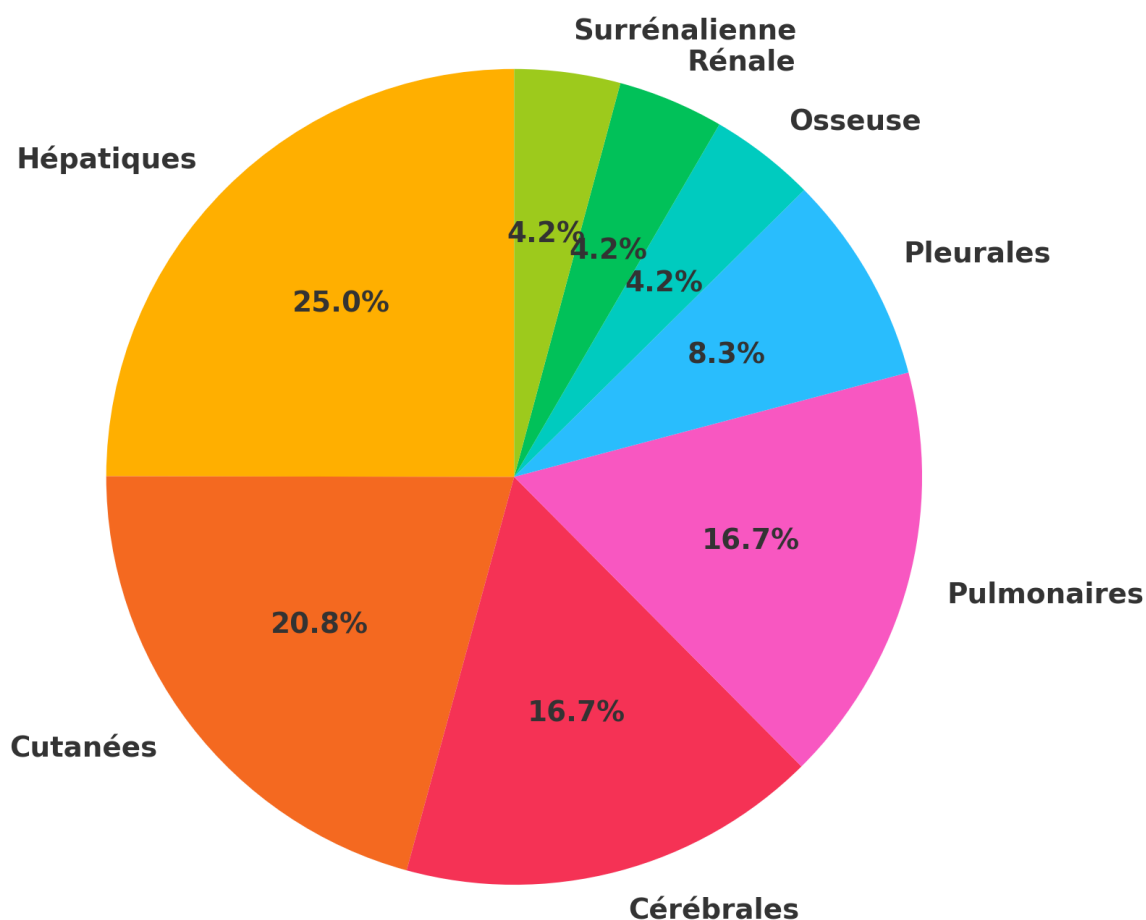
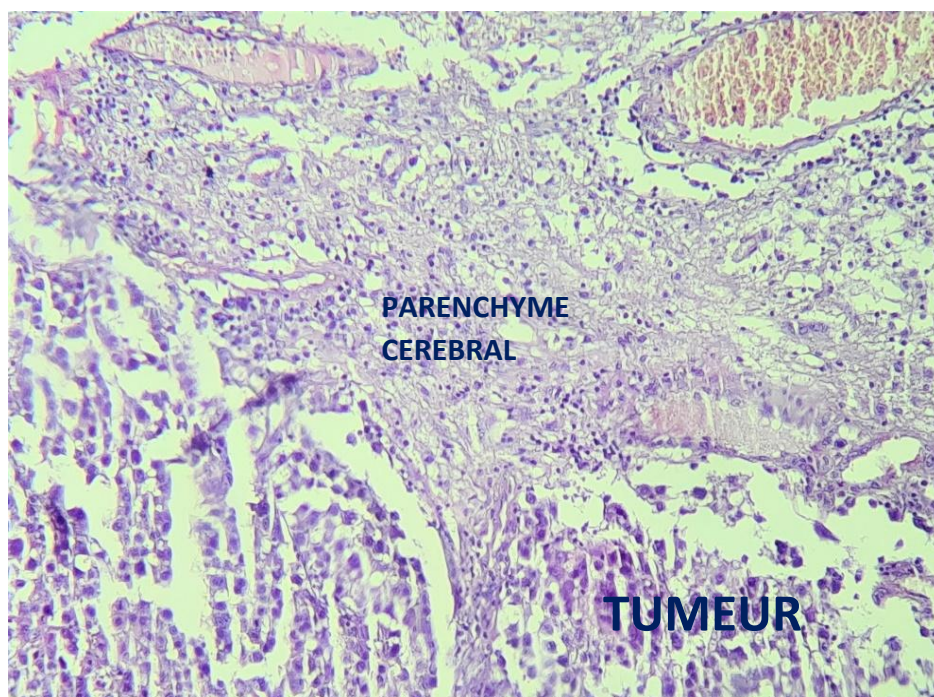


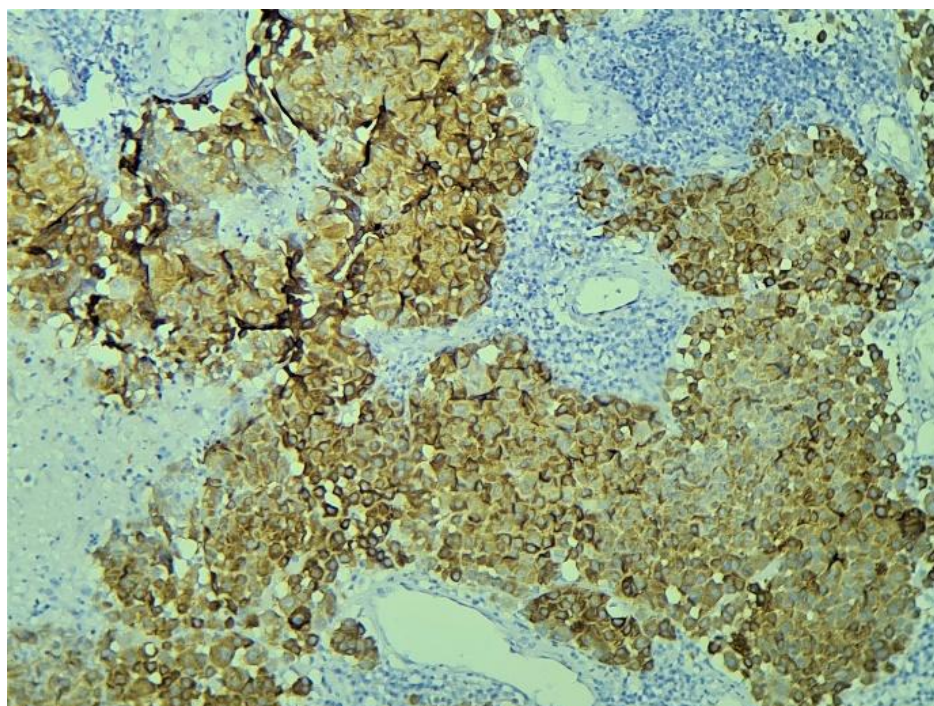
Figure 62: Répartition des métastases à distance selon leur localisation.

Parmi les 19 patients présentant des métastases, plusieurs présentent des localisations multiples, totalisant 24 sites métastatiques. Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes (6 cas), suivies des atteintes cutanées (5 cas). Les localisations cérébrales et pulmonaires comptent chacune 4 cas.



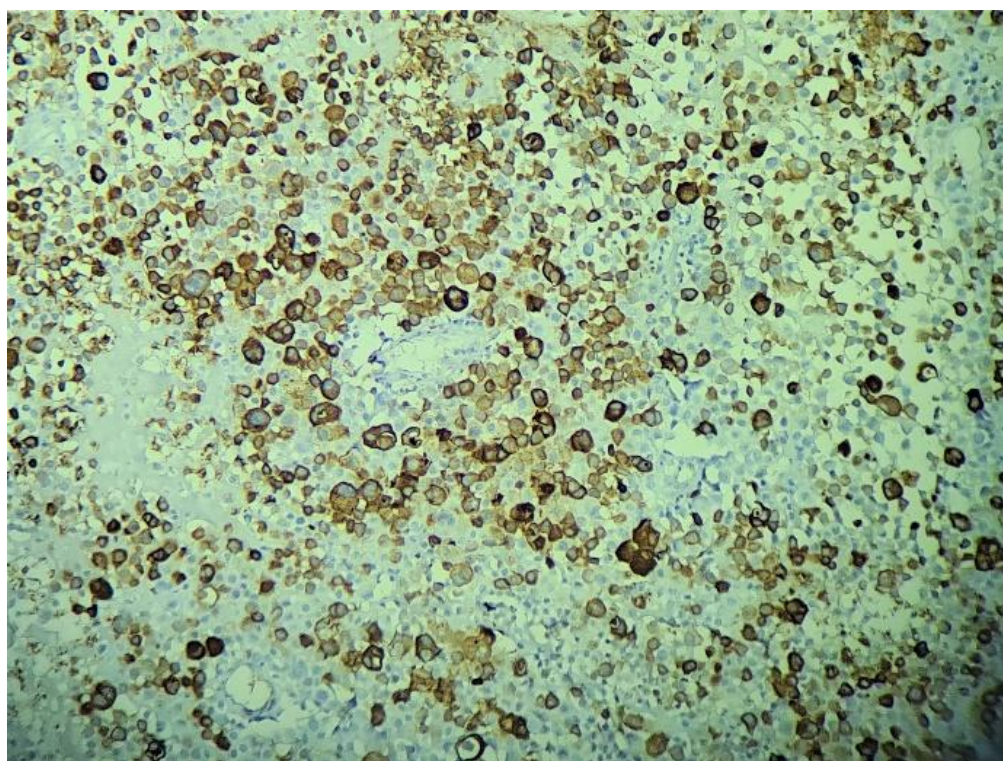
M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 63 : Métastase cérébrale d'un mélanome (grossissement x10) H&E.



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 64 : Marquage des cellules tumorales metastatiques par le HMB45(Cerveau) (Gx4).



M. BOUKHENAF service d'anatomie pathologique du CHU Benbadis Constantine.

Figure 65 : Marquage des cellules tumorales métastatiques par le Melan A (Cerveau) (Gx4).

IV.36 Relation entre ulcération et survenue de métastases à distances

Tableau 32: Relation entre ulcération et survenue de métastases à distance.

Ulcération	Absence de métastases à distance	Présence de métastases à distance	Total	P
Absence d'ulcération	15	4	19	P=0,16
Présence d'ulcération	49	10	59	
Non précisé	7	5	12	
Total	71	19	90	

La valeur p de 0,16 est supérieure au seuil de 0,05, indiquant l'absence d'une relation statistiquement significative entre la présence d'ulcération et les métastases à distance. Les patients présentant une ulcération ont montré une fréquence plus élevée de métastases à distance.

IV.37 Relation entre sous types histologiques et métastases à distance

Tableau 33: Corrélation entre sous types histologiques et métastases à distance.

Sous type histologique	Absence de métastases	Présence de métastases	Total	P=0,49
Lentigo malin	8	1	9	
SSM	11	1	12	
Mélanome nodulaire	13	6	19	
Mélanome acro-lentigineux	30	7	37	
mélanome spitzoïde	1	0	1	
Total	63	15	78	

Le type histologique est précisé uniquement sur le 78 prélèvements cutanés, ainsi que la corrélation entre types histologiques et les métastases à distance. Les mélanomes nodulaires et acro-lentigineux présentaient une fréquence plus élevée de métastases par rapport aux autres sous-types, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.49$, test du Khi-2). Le test exact de Fisher ($p=0.21$) a confirmé cette absence d'association.

IV.38 Répartition des métastases à distance de mélanomes cutanés selon l'épaisseur tumorale

Tableau 34: Relation entre métastases à distance et épaisseur tumorale

Epaisseur Tumorale(mm)	Absences de métastases à distance	Présence de métastases à distance	Total	P=0,00005
0	5	0	5	
0,01-1,00	4	0	4	
1,01-2,00	4	1	5	
2,01-4,00	12	4	16	
>4,00	33	4	37	
Total	58	9	67	

Une association statistiquement significative a été retrouvée entre l'épaisseur tumorale (Breslow) et la présence de métastases à distance ($p = 0,00005$). Aucun cas de métastase n'a été observé pour les tumeurs de 0 à 1 mm. Un seul cas de métastase a été noté dans le groupe 1,01–2,00 mm (1/5). À partir d'une épaisseur supérieure à 2 mm, la fréquence des métastases

augmente : 4 cas dans le groupe 2,01–4,00 mm (4/16) et 4 cas dans le groupe >4,00mm (4/37).

IV.39 Relation entre index mitotique et métastases à distance des mélanomes cutanés

Tableau 35: Relation entre index mitotique et métastases à distance des mélanomes cutanés

Index mitotique	Absence de métastases à distance	Présence de métastases à distance	Total	P=0,328
0- 4 mitoses/mm²	23	7	30	
≥5 mitoses /mm²	24	4	28	
Total	47	11	58	

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'index mitotique et la présence de métastases à distance ($p = 0,328$). Parmi les 30 prélèvements présentant un index mitotique ≤ 4 mitoses/mm², 23 étaient sans métastases à distance et 7 avec. Concernant les 28 prélèvements avec un index > 4 mitoses/mm², 24 étaient sans métastases et 4 avec.

IV.40 Répartition des mélanomes cutanés selon le statut BRAF V600 E

Tableau 36: Evaluation de la positivité du BRAF selon l'intensité du marquage.

	Fréquence	Pourcentage
Score 0	6	13,33
Score 1	9	20,0
Score 2	14	31,1
Score 3	16	35,6
Total	45	100,0

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 45 patients, incluant 42 localisations cutanées et 3 localisations métastatiques.

La majorité des cas ont présenté un marquage d'intensité modérée à forte, correspondant aux scores 2 et 3, représentant ainsi 66,7 % des cas. Une faible proportion des cas, soit 13,33 %, n'a montré aucun marquage (Score 0). Ces résultats permettent d'évaluer l'expression du BRAF en fonction de l'intensité du marquage.

Tableau 37: Répartition selon le statut BRAF V600E.

Statut BRAFV600E	Fréquence	Pourcentage
Négatif	15	33,3
Positif	30	66,7
Total	45	100,0

Une majorité des cas (66,7 %) sont positifs pour le BRAF V600E, ce qui suggère une prévalence élevée de cette mutation dans l'échantillon étudié. 33,3 % des cas ne montrent aucune mutation détectable.

IV.41 Répartition des types histologique selon le statut BRAF V600E

Tableau 38: Répartition des types histologiques selon la positivité au BRAFV600E.

Sous type histologique	BRAF -	BRAF+	Total
Lentigo malin	3	3	6
Mélanome SSM	1	4	5
Mélanome Acro-lentigineux	7	12	19
Mélanome Nodulaire	2	9	11
Mélanome Spitzoïde	0	1	1
Total	13	29	42

P=0,576

L'analyse du statut BRAF V600E a été réalisée sur 42 prélèvements cutanés et 3 biopsies issues de sites métastatiques.

Le mélanome acrolentigineux est le sous-type le plus représenté dans notre série, avec un total de 19 cas (7 BRAF- et 12 BRAF+), suivi du mélanome nodulaire avec 11 cas (2 BRAF- et 9 BRAF+). Le sous-type superficiel extensif (SSM) compte 5 cas, dont 4 BRAF+ et un seul BRAF-. Le lentigo malin présente quant à lui une distribution équilibrée entre les statuts BRAF- et BRAF+ (3 cas chacun). Le mélanome spitzoïde est rare, avec un seul cas BRAF+ observé. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre le sous-type histologique et la mutation BRAF ($p = 0,576$).

IV.42 Corrélation entre statut BRAF et métastases ganglionnaires

Tableau 39: Corrélation entre le statut mutationnel BRAF et la survenue de métastases ganglionnaires.

Statut BRAFV600E	Absence de métastases ganglionnaires	Présence de métastases ganglionnaires	Total	
BRAF-	9	6	15	
BRAF+	22	8	30	P=0,497
Total	31	14	45	

Chez les patients BRAFV600E négative : 9 patients ne présentaient pas de métastases ganglionnaires, 6 patients avaient des métastases ganglionnaires. Chez les patients BRAFV600E positive : 22 patients ne présentaient pas métastases ganglionnaires, 8 patients présentaient des métastases ganglionnaires.

La p-value > 0.05 indique l'absence d'association statistiquement significative entre le statut BRAF et la présence de métastases ganglionnaires.

IV.43 Corrélation entre statut BRAFV600E et métastases à distance

Tableau 40: Corrélation entre statut mutationnel BRAF et métastases à distance.

Statut BRAFV600E	Absence de métastases à distance	Présence de métastases à distance	Total	
BRAF-	11	4	15	
BRAF+	22	8	30	P=1,0
Total	33	12	45	

Parmi les 45 patients inclus dans l'étude, 15 étaient BRAF négatif (BRAF-), dont 11 sans métastases à distance et 4 avec métastases à distance. En revanche, 30 patients étaient BRAF positif (BRAF+), parmi lesquels 22 étaient indemnes de métastases à distance, tandis que 8 en présentaient.

L'analyse statistique à l'aide du test du Khi-2 n'a pas montré d'association significative entre le statut BRAF et la présence de métastases à distance (p=1.0). De même, le test exact de Fisher a confirmé cette absence d'association.

IV.44 Répartition selon le statut c-kit

Tableau 41: Répartition selon le degré de positivité du c-kit.

Score c-kit	Fréquence	Pourcentage
0-9 %	19	30,2
10-50 %	15	23,8
51-100 %	29	46,0
Total	63	100,0

L'expression de c-kit a été détectée dans 44 cas, soit 69,8 % des mélanomes étudiés parmi une série de 63 patients, comprenant 59 localisations cutanées et 4 localisations métastatiques. Parmi ces 44 cas, 15 (23,8 %) montrent une expression modérée, correspondant à une évaluation de 10 à 50 %, tandis que 29 cas (46,0 %) présentent une expression forte, soit entre 51 et 100 %. En revanche, 19 cas (30,2 %) ont montré une expression très faible ou absente (0 à 9 %), mettant en évidence une hétérogénéité de l'expression de ce marqueur au sein de notre série.

Tableau 42: Répartition selon le statut C kit.

Statut c-kit	Fréquence	Pourcentage
Ckit -	19	30,2
Ckit +	44	69,8
Total	63	100,0

L'analyse de l'expression de c-kit chez les 63 patients montre que 19 cas (30,2 %) sont négatifs (c-kit -), tandis que 44 cas (69,8 %) présentent une expression positive (c-kit +).

IV.45 Répartition des types histologique selon le statut c-kit

Ces résultats révèlent une expression hétérogène de c-kit selon les sous-types histologiques, avec une prédominance marquée dans le mélanome acrolentigineux (72,4 % des cas, soit 21/29) et dans le mélanome nodulaire (62,5 % des cas, soit 10/16). Le test c-kit a été effectué sur 59 prélèvements cutanés et 4 biopsies provenant de sites métastatiques.

Tableau 43: Répartition des sous-type histologique selon le statut mutationnel c-kit.

Sous type histologique	c-kit -	c-kit +	Total	
Lentigo malin	2	6	8	
Mélanome à extension superficielle SSM	2	3	5	
Mélanome acro-lentigineux	8	21	29	
Mélanome nodulaire	6	10	16	P=0,822
Mélanome spitzoïde	0	1	1	
Total	18	41	59	

IV.46 Corrélation entre le statut c-kit et la dissémination ganglionnaire

Tableau 44: Relation entre le statut c-kit et la présence de métastases ganglionnaires.

Statut c-kit	Absence de métastases ganglionnaires	presence de métastases ganglionnaires	Total	P
c-kit -	13	6	19	
c-kit+	33	11	44	P=0,818
Total	46	17	63	

L'analyse a porté sur 63 patients atteints de mélanome, répartis en fonction de l'expression de c-kit et de la présence de métastases ganglionnaires. Parmi eux, 19 étaient c-kit négatif (c-kit -), dont 13 sans métastases ganglionnaires et 6 avec métastases ganglionnaires. En revanche, 44 patients étaient c-kit positif (c-kit +), parmi lesquels 33 étaient indemnes de métastases ganglionnaires, tandis que 11 en présentaient.

L'analyse statistique par test du Khi-2 a révélé une p-value de 0.818, indiquant une absence d'association statistiquement significative entre le statut c-kit et la présence de métastases ganglionnaires. De même, le test exact de Fisher, plus adapté aux faibles effectifs, a confirmé cette absence de relation (p=0.758).

IV.47 Corrélation entre le statut c-kit et la dissémination métastatique à distance

Tableau 45: Relation entre statut c-kit et dissémination métastatique à distance.

Statut c-kit	Absence de métastases à distances	Présence de métastases à distance	Total	P
c-kit -	12	7	19	P=0,354
c-kit+	34	10	44	
Total	46	17	63	

L'analyse a porté sur 63 patients atteints de mélanome, répartis en fonction de l'expression de c-kit et de la présence de métastases à distance. Parmi eux, 19 étaient c-kit négatif (c-kit), dont 12 sans métastases à distance et 7 avec métastases à distance. En revanche, 44 patients étaient c-kit positif (c-kit +), parmi lesquels 34 étaient indemnes de métastases à distance, tandis que 10 en présentaient.

L'analyse statistique par test du Khi-2 a révélé une p-value de 0.396, indiquant une absence d'association statistiquement significative entre le statut c-kit et la présence de métastases à distance. De même, le test exact de Fisher, plus adapté aux faibles effectifs, a confirmé cette absence de relation (p=0.354).

IV.48 Corrélation entre le statut BRAF et c-kit

Tableau 46: Corrélation entre les statuts BRAF et c-kit.

Statut BRAFV600E	c-kit-	c-kit+	Total	P	OR [IC95%]
BRAFV600E négatif	9	6	15	p=0,028	OR=5,5 [1,40 – 21,68]
BRAFV600E positif	6	22	28		
Non concordants			02		
Total	15	28	43		

L'analyse de l'association entre l'expression de c-kit et le BRAF V600E dans notre série de 43 cas met en évidence une distribution contrastée entre ces deux marqueurs. Parmi les patients BRAF V600E négatifs, 60 % (9/15) sont Ckit négatifs, tandis que 40 % (6/15) sont c-kit positifs. À l'inverse, chez les patients BRAF V600E positifs, la majorité (78,6 %, soit 22/28) expriment c-kit positivement, contre 21,4 % (6/28) de c-kit négatifs.

A noter que 2 cas ayant bénéficiés de l'évaluation du statut BRAFV600E n'étaient pas concordants pour le statut c-kit.

Le test du Khi² appliqué à ces données a révélé une association statistiquement significative entre le statut BRAF V600E et l'expression de c-kit ($p = 0,028$). Cette relation suggère que les patients présentant une mutation BRAF V600E sont plus susceptibles d'exprimer c-kit, avec un odds ratio estimé à 5,5 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,40 et 21,68.

IV.49 Analyse multivariée des facteurs histopathologiques associés aux statuts BRAF V600E et c-kit dans le mélanome cutané

Tableau 47 : Association entre le statut BRAF V600E et divers paramètres histopronostiques.

Facteur	BRAF V600E - (n, %)	BRAF V600E + (n, %)	p-value	Facteur	BRAF V600E - (n, %)	BRAF V600E + (n, %)	p-value
Breslow 0mm	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0.035	Index mitotique 0-4 mitoses/mm ²	5 (29.4%)	12 (70.6%)	0.80
Breslow 0.01-1mm	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1,000	Index mitotique >5 mitoses/mm ²	6 (33.3%)	12 (66.7%)	
Breslow 1.01-2mm	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0,283	Emboles Présents	4 (50.0%)	4 (50.0%)	0,27
Breslow 2.01-3mm	1 (25.0%)	3 (75.0%)	1,000	Emboles Absents	10 (29.4%)	24 (70.6%)	
Breslow 3.01-4mm	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0,392	Engainements Présents	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0.04
Breslow >4mm	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0.744	Engainements Absents	11 (28.9%)	27 (71.1%)	
Ulcération Présente	11 (34.4%)	21 (65.6%)	0.8	Lymphocytes intra-tumoraux Absents	8 (36.4%)	14 (63.6%)	0.88
Ulcération Absente	3 (30.0%)	7 (70.0%)		Lymphocytes intra-tumoraux Non brisk	5 (31.3%)	11 (68.8%)	
Mélanome SSM	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0,57	Lymphocytes intra-tumoraux Brisk	1 (25.0%)	3 (75.0%)	
Mélanome nodulaire	2 (18.2%)	9 (81.8%)		Métastases ganglionnaires Présentes	6 (42.9%)	8 (57.1%)	0.36
Mélanome acrolentigineux	7 (36.8%)	12 (63.2%)		Métastases ganglionnaires Absentes	9 (29.0%)	22 (71.0%)	
Lentigo Malin	3 (50.0%)	3 (50.0%)		Métastases à distance Présentes	4 (33.3%)	8 (66.7%)	1.0
Mélanome spitzoïde	0 (0.0%)	1 (100.0%)		Métastases à distance Absentes	11 (33.3%)	22 (66,7%)	
Signes de régression Présents	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0,31				
Signes de régression Absents	14 (35.0%)	26 (65.0%)					

Tableau 48 : Association entre le statut c-kit (négatif vs positif) et divers paramètres histopronostiques.

Facteur	c-kit - (n, %)	c-kit + (n, %)	p-value	Facteur	c-kit - (n, %)	c-kit + (n, %)	p-value
Breslow 0mm	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0.482	Index mitotique 0-4 mitoses/mm²	3 (12.0%)	22 (88.0%)	0.004
Breslow 0.01-1mm	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0.619	Index mitotique >5 mitoses/mm²	11 (50.0%)	11 (50.0%)	
Breslow 1.01-2mm	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0.322	Emboles Présents	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0.34
Breslow 2.01-3mm	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0.712	Emboles Absents	12 (27.3%)	32 (72.7%)	
Breslow 3.01-4mm	4 (36.4%)	7 (63.6%)	0.641	Engainements Présents	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0.63
Breslow >4mm	7 (26.9%)	19 (73.1%)	0.183	Engainements Absents	14 (29.2%)	34 (70.8%)	
Ulcération Présente	14 (29,8%)	33 (70,2 %)	1,000	Lymphocytes intra-tumoraux Absents	13 (46.4%)	15 (53.6%)	0.478
Ulcération Absente	4 (33.3%)	8 (66.7%)		Lymphocytes intra-tumoraux Non brisk	3 (14.3%)	18 (85.7%)	0.012
Mélanome SSM	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0,49	Lymphocytes intra-tumoraux Brisk	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0.726
Mélanome nodulaire	6 (37.5%)	10 (62.5%)		Métastases ganglionnaires Présentes	6 (35.3%)	11 (64.7%)	0.58
Mélanome acrolentigineux	8 (27.6%)	21 (72.4%)		Métastases ganglionnaires Absentes	13 (28,3%)	33 (71,7%)	
Lentigo Malin	2 (25.0%)	6 (75.0%)		Métastases à distance Présentes	7 (41,2%)	10 (58.8%)	0,247
Mélanome spitzoïde	0 (0.0%)	1 (100.0%)		Métastases à distance Absentes	12 (26.1%)	34 (73.9%)	
Signes de régression Présents	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0.28				
Signes de régression Absents	17 (34.7%)	32 (65.3%)					

L'analyse statistique de notre série a permis de mettre en évidence plusieurs associations significatives entre les statuts BRAF V600E et c-kit, et certains paramètres histopathologiques du mélanome.

Le statut BRAF a été évalué pour 45 cas, incluant 42 prélèvements cutanés et 3 issus de localisations métastatiques. Les facteurs histopronostiques ont donc été analysés uniquement sur les prélèvements cutanés. La plupart ont pu être étudiés sur l'ensemble des 42 échantillons, à l'exception de l'index mitotique, disponible dans seulement 35 cas, ce qui a réduit la taille de l'échantillon pour ce paramètre.

Concernant les mélanomes BRAF V600E positifs, une association significative a été retrouvée avec une épaisseur tumorale faible, notamment pour les tumeurs mesurant 0 mm, avec une p-value de 0,035. Cette association disparaît pour les tumeurs plus épaisses. De plus, dans ce même groupe de mélanomes BRAF V600E positifs, les engainements péri-nerveux sont significativement moins fréquents, avec une p-value de 0,04.

Le c-kit a été évalué pour 63 cas, incluant 59 prélèvements cutanés et 4 prélèvements issus de localisations métastatiques. Cela explique que les facteurs histopronostiques aient été analysés uniquement sur les 59 échantillons cutanés parfois moins puisque l'étude immunohistochimique a été réalisée sur des biopsies également.

En ce qui concerne les mélanomes exprimant c-kit, notre étude met en évidence une association significative entre une expression positive de c-kit et un index mitotique faible, défini par une densité mitotique ≤ 4 mitoses/mm², avec une p-value de 0,004. De plus, les tumeurs c-kit positives sont significativement plus souvent associées à une infiltration lymphocytaire intra-tumorale non brisk, avec une p-value de 0,012.

En ce qui concerne les tendances observées, la mutation *BRAF* V600E semble plus fréquente dans les mélanomes nodulaires et les mélanomes à extension superficielle, bien que cette tendance n'atteigne pas la significativité statistique, avec une p-value de 0,49. De la même façon, la mutation c-kit apparaît plus fréquemment dans les mélanomes acrolentigineux et les lentigos malins, avec là encore une tendance non significative ($p = 0,49$).

Ainsi, notre étude met en évidence deux profils biologiques distincts. Les mélanomes BRAF V600E positifs apparaissent comme des tumeurs préférentiellement fines, avec une moindre capacité à développer des engainements péri-tumoraux. Les mélanomes c-kit positifs, quant à eux, présentent une prolifération plus lente, traduite par un index mitotique bas, et un microenvironnement tumoral particulier, marqué par une infiltration lymphocytaire non brisk.

V -Discussion

V.1 Répartition des prélèvements selon l'année

Entre 2019 et 2023, la répartition des cas de mélanomes montre des variations notables. En 2019, 17,8 % des cas ont été rapportés, représentant un niveau modéré proche de la moyenne. Une légère augmentation est observée en 2020 (20,6 %), suivie d'une stabilité relative en 2021 (18,7 %). En 2022, une baisse significative est notée (15,9 %), probablement en lien avec une interruption technique due à une panne de la station d'enrobage ayant duré trois mois. En 2023, une augmentation marquée (27,1 %) est enregistrée, reflétant potentiellement une sensibilisation accrue, une amélioration des techniques diagnostiques, ou une extension des dépistages.

Ces fluctuations soulignent l'influence de facteurs contextuels sur la collecte des cas. Ces tendances mettent en lumière le besoin de ressources accrues pour répondre à l'augmentation récente des cas, incluant des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de suivi adaptés.

V.2 Répartition du mélanome cutané selon le sexe

Tableau 49: Sex-Ratio selon différentes régions géographiques.

Pays	Etude		Sex-ratio(M/F)
Algérie	Notre série		1,72
Algérie	W.Ouahioune	[198]	1,1
Tunisie	D.Tarak <i>et al.</i>	[30]	0,96
Afrique du Sud	C.Y.Wright <i>et al.</i>	[199]	1,43
Malawi	M.Mulenga <i>et al.</i>	[200]	0,62
Jordanie	Y.Oumeish <i>et al.</i>	[201]	2
Grande Bretagne	A Grulich <i>et al.</i>	[202]	1,42
Pays-Bas	M.A El Sharouni <i>et al.</i>	[203]	0,77
Corée du Sud	S.M.Park <i>et al.</i>	[204]	0,65
Népal	S.Thapa <i>et al.</i>	[205]	1,3
Thaïlande	C. Chayangsu <i>et al.</i>	[206]	1,42
Australie	V Bataille <i>et al.</i>	[202]	0,66

Le sex-ratio observé dans cette étude, défini comme le rapport du nombre d'hommes au nombre de femmes, est de 1,72 ce qui indique une prépondérance masculine dans notre population d'étude. Ce résultat est en ligne avec d'autres études comme celle de Ouahioune [198] de Wright *et al.* [199], de Grulich *et al.* [202] Oumeish *et al.* [201], Thapa *et al.* [205], et de Chayangsu *et al.* [206] qui rapportent également un sexe ratio supérieur à 1, suggérant une tendance similaire de domination masculine dans la présentation des mélanomes cutanés. Cette répartition pourrait être influencée par une exposition aux UV, des facteurs biologiques, génétiques, environnementaux mais également aux habitudes vestimentaires de la population étudiée.

D'autres études montrent une prédominance féminine, une légère prédominance pour l'étude de Tarak en Tunisie [30] et une nette prédominance dans les études de El Sharouni *et al.* [203], Park *et al.* [204] et Bataille *et al.* [202].

V.3 Répartition des mélanomes cutanés selon l'âge

Tableau 50 : La moyenne d'âge des patients selon les régions géographiques.

Pays	Etude		L'âge moyen
Algérie	Notre série		57,91
Algérie	W.Ouahioune	[198]	53,25
Tunisie	D.Tarak <i>et al.</i>	[30]	55,4
Malawi	M.Mulenga <i>et al.</i>	[200]	57
Jordanie	Y.Oumeish <i>et al.</i>	[201]	54,86
Grande Bretagne	A Grulich <i>et al.</i>	[202]	49
Pays-Bas	M.A El Sharouni <i>et al.</i>	[203]	56,39
Corée du Sud	S.M.Park <i>et al.</i>	[204]	63,23
Népal	S.Thapa <i>et al.</i>	[205]	51,4
Thaïlande	C. Chayangsu <i>et al.</i>	[206]	65,4
Australie	V Bataille <i>et al.</i>	[202]	50

L'âge moyen des patients atteints de mélanome dans notre étude est de $57,91 \pm 15,67$ ans, une valeur similaire à celles rapportées dans différentes études nationales internationales. En comparant notre cohorte à celles de W. Ouahioune [198], D. Tarak *et al.* [30] et Mulenga *et al.* [200], nous constatons une grande homogénéité.

On note également l'absence de différence significative entre les âges moyens des différentes séries, suggérant que l'âge d'apparition du mélanome est relativement stable à l'échelle mondiale. Toutefois l'âge moyen au diagnostic du mélanome est plus bas en Grande-Bretagne (Grulich *et al.*) [202] et en Australie (Grulich *et al.*) [202], probablement en raison de programmes de dépistage précoce bien établis. En revanche, des âges moyens plus élevés sont rapportés en Corée du Sud (Park *et al.*) [204] et en Thaïlande Chayangsu *et al.* [206] Cette différence ne s'explique pas uniquement par le dépistage, mais aussi par la prédominance, dans les populations asiatiques et africaines, du mélanome acrolentigineux un sous-type connu pour survenir à un âge plus avancé que les autres formes plus fréquentes en Occident, telles que le mélanome superficiel extensif (SSM) [203,207].

Ces observations soulignent l'influence des sous-types histologiques dominants et des stratégies locales de prévention sur l'âge au diagnostic. En conclusion, nos résultats sont globalement en accord avec les données de la littérature, montrant que le mélanome touche des patients d'âge comparable dans de nombreuses régions du monde, bien que des variations puissent exister en fonction des profils histologiques et des contextes de santé publique.

V.4 Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et les tranches d'âge

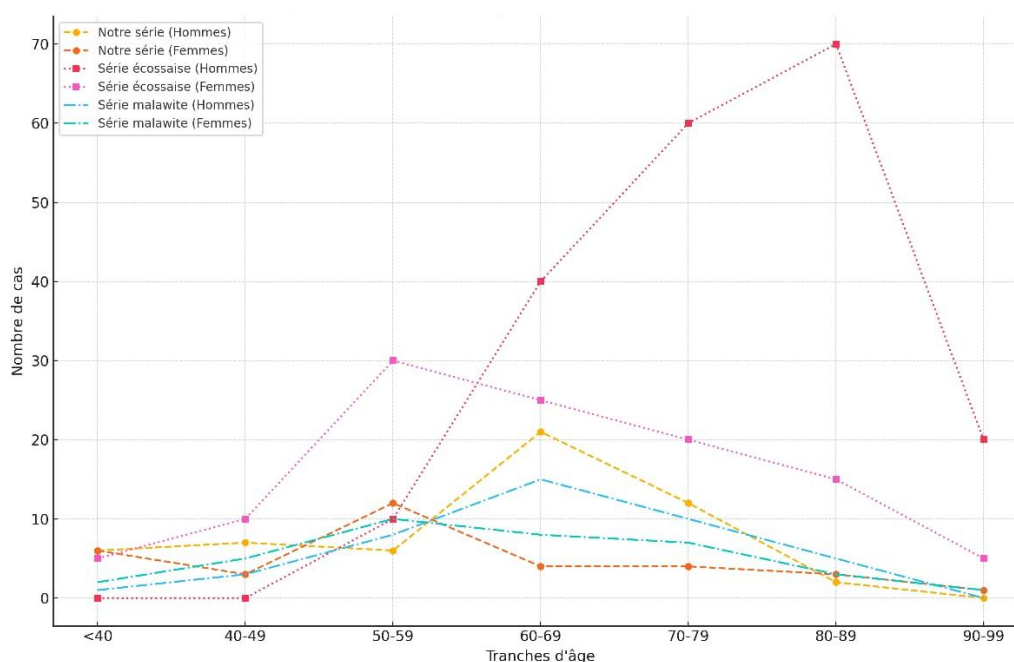


Figure 66: Analyse comparative de la répartition du mélanome par âge et sexe selon les séries.

Dans notre série, une prédominance féminine est observée entre 50-59 ans, suivie d'une prédominance masculine à partir de 60 ans, avec un pic dans la tranche 60-69 ans. Cette répartition est similaire à celle de la série écossaise de Mackie *et al.* [208], où la prédominance féminine persiste jusqu'à 54 ans, avant une transition vers une prédominance masculine à partir de 55 ans, avec un pic chez les hommes entre 70-89 ans. La série malawite de Mulenga *et al.* [200], présente une prédominance féminine jusqu'à 49 ans, suivie d'une prédominance masculine à partir de 50 ans, avec un pic entre 60-69 ans. Cette série devient équilibrée à partir de 70 ans.

La principale différence réside dans le décalage des pics masculins : notre série et celle de Mulenga *et al.* [200] montrent un pic à 60-69 ans, tandis que dans la série écossaise, il survient plus tard, entre 70-89 ans. Les résultats de notre série sont proches de ceux de la série malawite, mais avec une plus grande diminution des cas féminins dans les tranches d'âge avancées dans cette dernière. Ces résultats sont très bien représentés sur la figure ci-dessus (Figure 58).

Les différences dans la répartition peuvent être expliquées par des facteurs géographiques, environnementaux et socio-culturels, tels que l'exposition solaire, les phototypes de peau et les comportements de dépistage. La transition plus précoce vers une prédominance masculine dans notre série pourrait refléter des différences locales, tandis que la prédominance féminine dans les jeunes tranches d'âge (<50 ans) pourrait être influencée par des facteurs hormonaux et un dépistage plus fréquent chez les femmes.

V.5 Siège de la lésion

Dans notre étude, la localisation la plus fréquente du mélanome a été observée au niveau des parties acrales, représentant une proportion significative des cas 52,6 %. Cette prédominance est suivie par l'extrémité céphalique, qui constitue la deuxième localisation principale, puis par le tronc, en troisième position. Cette répartition anatomique reflète les variations de l'exposition solaire et les spécificités liées aux habitudes locales en particulier les habitudes vestimentaires, tout en mettant en évidence des différences selon les tranches d'âge et les sexes.

Bien que les localisations du mélanome varient d'une étude à l'autre, il est généralement admis que les zones acrales, la face et le tronc figurent parmi les localisations les plus fréquentes. Dans certaines études, comme celle de W.Ouahioune [198], de M.Mulenga *et al.* [200] au Malawi et celle de D.Tarak *et al.* [30] en Tunisie, la prédominance acrale est spécifiquement soulignée, tandis que d'autres incluent cette localisation dans une catégorie

plus large, comme les membres inférieurs. Ces variations méthodologiques reflètent des différences dans les approches d'analyse, mais confirment globalement la prévalence de ces sites.

Tableau 51: Les localisations anatomiques les plus fréquentes selon les régions géographiques.

Pays	Etude		Le siège le plus fréquent	fréquence	Pourcentage
Algérie	Notre sérié		Les zones acrales	41	52,6%
			suivi de l'extrémité céphalique	13	19,2%
Algérie	W.Ouahioune	[198]	Les zones acrales	35	39,3%
			suivi de la face	22	24,7%
Tunisie	D.Tarak <i>et al.</i>	[30]	Les zones acrales	119	59,5
Malawi	M.Mulenga <i>et al.</i>	[200]	Les zones acrales	98	95%
Jordanie	Y.Oumeish <i>et al.</i>	[201]	La face	50	36,2%
Grande Bretagne	A Grulich <i>et al.</i>	[202]	Le dos et le tronc	83	32,2%
Pays-Bas	M.A El Sharouni <i>et al.</i>	[203]	Le tronc	20 438	42.3%
Corée du Sud	S.M.Park <i>et al.</i>	[204]	Les membres inférieurs	119	60%
Népal	S.Thapa <i>et al.</i>	[205]	Les membres inférieurs et le tronc	16	45,7%
Thaïlande	C. Chayangsu <i>et al.</i>	[206]	Les membres inférieurs et le tronc	41	80,4%
				5	9,9%
Australie	V Bataille <i>et al.</i>	[202]	Le dos et le tronc	83	32,17%

V.6 Répartition des types histologiques

Tableau 52: Les types histologiques les plus fréquents selon les séries.

Pays	Etude		Type histologique	fréquence	Pourcentage
Algérie	Notre série 78 cas		Nodulaire	19	24,3%
			Acro-lentigineux	37	47,4%
			Lentigo malin	9	11,5%
			SSM	12	15,4%
			MS	1	1,2%
Algérie	W. Ouahioune 98 cas	[198]	Nodulaire	35	35,7%
			Acro-lentigineux	27	27,6%
			Lentigo malin	15	15,3%
			SSM	12	12,2%
Tunisie	D.Tarak <i>et al.</i> 200 cas	[30]	Nodulaire	87	43,5%
			Acro-lentigineux	18	9%
			Lentigo malin	1	0,5%
			SSM	34	17%
Malawi	M.Mulenga <i>et al.</i> 77 cas	[200]	Nodulaire	11	14,3%
			Acro-lentigineux	60	77,9%
			Lentigo malin	1	1,3%
			SSM	5	6,5%
Jordanie	Y. Oumeish <i>et al.</i> 138 cas	[201]	Nodulaire	42	30,43%
			Acro-lentigineux	2	1,4%
			Lentigo malin	12	8,7%
			SSM	82	59,4%
Grande Bretagne	A Grulich <i>et al.</i> 117 cas	[202]	SSM	70	60%
Pays bas	M.A El Sharouni <i>et al.</i> 48 361 cas des pays bas sur une période de 15 ans	[203]	Nodulaire	7095	14,6%
			Acro-lentigineux	429	0,9%
			Lentigo malin	2500	5,2%
			SSM	38373	79,3%
Lituanie	A Lideikaitė <i>et al.</i> 85 cas	[209]	Nodulaire	11	12,94%
			Acro-lentigineux	3	3,53%
			Lentigo malin	8	9,41
			SSM	39	45,88%
Corée du sud	S.M. Park <i>et al.</i> 198 cas	[204]	Nodulaire	36	18,2%
			Acro-lentigineux	122	61,6%
			Lentigo malin	12	6%
			SSM	28	14,1%
Népal	S.Thapa <i>et al.</i> 35 cas	[205]	Nodulaire	29	82,2%
			Acro-lentigineux	1	2,9%
			Lentigo malin	3	8,6%
			SSM	2	5,7%
Thaïlande	C. Chayangsu <i>et al.</i> 51 cas	[206]	Acro-lentigineux	27	51,6%
Australie	V Bataille <i>et al.</i> 163 cas	[202]	SSM	100	61%

Dans notre étude, le type histologique prédominant est le mélanome acrolentigineux, un résultat en accord avec les données rapportées dans l'étude réalisée au Malawi par M. Mulenga *et al.* [200] ainsi que celles publiées par S.M.Park *et al.*[204] et C. Chayangsu *et*

al.[206] en Asie, mettant en lumière des similarités dans des populations asiatiques et africaines. En revanche, l'étude nationale de W.Ouahioune [198] identifie le mélanome nodulaire comme le type le plus fréquent, mais le mélanome acro-lentigineux est en deuxième position quant à la fréquence dans cette série.. Par ailleurs, les travaux menés dans des régions telles que la Jordanie par Y.Oumeish *et al.*[201] , l'Europe et l'Australie révèlent une prévalence marquée du mélanome à extension superficielle (SSM), illustrant une variation notable des profils histologiques selon les contextes géographiques et ethniques. Sur le plan statistique, on note une forte variation des types de mélanomes entre les régions étudiées.

V.7 Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et le siège anatomique

Tableau 53 : Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et le siège anatomique.

Siège	Notre série		Chevalier <i>et al.</i> France[210]		Buja <i>et al.</i> Italie [211]		Wee <i>et al.</i> Australie [54]		Mulenga <i>et al.</i> Malawi [200]	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Acral	52,9%	51,9%	6,3%	10,3%	3,7%	2,8%	NP	NP	87,5%	92,5%
Membre inférieur	9,8%	7,4%	9,3%	32,2%	9,9%	32,1%	15,7%	34,2%	6,3%	1,9%
Membre supérieur	7,8%	3,7%	15,6%	15,9%	13,4%	17,3%	15,6%	22,3%	0%	0,9%
Extrémité céphalique	13,8%	29,6%	27,0%	26,7%	10,8%	10,0%	32,5%	23,4%	6,2%	3,8%
Tronc	15,7%	7,4%	41,8	14,9%	59,3%	31,8%	36,3%	20,2%	0%	0,9%

L'analyse comparée des localisations anatomiques du mélanome entre notre série et celles issues de la littérature européenne (Chevalier *et al.* en France, Buja *et al.* en Italie)[210,211], australienne (Wee *et al.*) [54] et africaine (Mulenga *et al.* au Malawi) [200] met en évidence des profils topographiques nettement contrastés, influencés par des facteurs ethno-phototypiques, environnementaux, culturels et vestimentaires.

Dans notre cohorte, les localisations acrales prédominent chez les deux sexes, représentant plus de 50 % des cas, une tendance également observée au Malawi où cette localisation atteint 87,5 % chez les hommes et 92,5 % chez les femmes. Cette nette surreprésentation dans les séries africaines reflète la forte prévalence du mélanome acro-lentigineux dans les populations à phototype foncé, contrairement aux séries occidentales où cette forme reste rare (généralement inférieure à 10 %).

Le tronc constitue la localisation principale dans les pays occidentaux, notamment chez les hommes, avec des taux atteignant 59,3 % en Italie [211], 41,8 % en France [210] et 36,3 % en Australie [54]. En revanche, il est peu représenté dans notre série (15,7 % chez les hommes, 7,4 % chez les femmes) et totalement absent de la série malawite [200]. Ces différences peuvent être attribuées à une plus grande exposition solaire intermittente dans les pays occidentaux, combinée à des habitudes vestimentaires moins couvrantes favorisant l'exposition du tronc.

Les membres inférieurs sont une localisation fréquente chez les femmes dans les séries occidentales (environ 32–34 %), mais sont peu représentés dans notre série féminine (7,4 %) et dans celle du Malawi (1,9 %) [200], soulignant l'impact probable des vêtements longs sur la protection solaire passive dans les sociétés africaines. Chez les hommes, la fréquence est plus homogène entre les séries.

Les membres supérieurs sont plus fréquemment concernés dans les études occidentales, en particulier chez les femmes australiennes (jusqu'à 22,3 %), alors qu'ils sont rares dans les séries africaines, notamment chez les femmes (3,7 % dans notre série, 0,9 % au Malawi). Les extrémités céphaliques (visage, cuir chevelu) présentent des fréquences relativement constantes et élevées chez les femmes dans toutes les séries (autour de 23–29 %), ce qui traduit une exposition solaire chronique universelle de cette région, peu influencée par les vêtements ou les habitudes culturelles.

Ces données mettent en lumière l'influence déterminante du contexte géographique et ethno-culturel sur le profil anatomique du mélanome. Dans les séries africaines, y compris la nôtre, la prédominance des localisations acrales et céphaliques contraste fortement avec la fréquence observée des localisations tronculaires et des membres dans les pays occidentaux. Ces différences doivent orienter les stratégies de dépistage vers une attention accrue portée aux zones acrales et céphaliques, particulièrement à risque mais parfois négligées dans la pratique clinique.

V.8 Répartition des mélanomes cutanés selon le sexe et les types histologiques

Tableau 54 : Répartition des sous-types histologiques de mélanome cutané selon le sexe.

	Notre série Algérie		Buja <i>et al.</i> Italie [211]		Van Niekerk <i>et al.</i> Pays bas [212]		Wee <i>et al.</i> Australie [54]	
Sous type	M	F	M	F	M	F	M	F
Mélanome SSM	17,64%	11,1%	70,9%	74%	48,89%	50,9%	55,0%	59,5%
Lentigo malin	9,8%	14,8%	2,2%	2,2%	13,65%	13,70%	20,8%	20,8%
Mélanome acro-lentigineux	45,09%	51,85%	1,2%	2,8%	NP	NP	2,0%	3,1%
Mélanome nodulaire	25,5%	22,2%	14,5%	10,2%	11,28%	8,85%	14,4%	9,8%
Mélanome spitzoïde	2%	0%	1,6%	2,8%	NP	NP	NP	NP
Autres			9,6%	8%	26,18%	26,55%	7,8%	6,8%

L'analyse comparative des sous-types histologiques du mélanome cutané entre notre série algérienne et celles de l'Italie (Buja *et al.*) [211], des Pays-Bas (Van Niekerk *et al.*) [212] et d'Australie (Wee *et al.*) [54] révèle des différences marquées, influencées par les facteurs ethno-géographiques, culturels et comportementaux.

Dans notre série, le mélanome acro-lentigineux est le plus représenté, atteignant 45,1 % chez les hommes et 51,8 % chez les femmes, contre moins de 3 % dans les séries occidentales. Cette prédominance s'explique par une fréquence plus élevée de ce sous-type chez les populations à phototypes foncés, comme celles d'Afrique du Nord.

Le mélanome à extension superficielle (SSM) est au contraire sous-représenté dans notre cohorte (17,6 % chez les hommes, 11,1 % chez les femmes), alors qu'il est le sous-type dominant dans les pays occidentaux (jusqu'à 74 % en Italie, ~50 % aux Pays-Bas et ~60 % en Australie). Cette différence peut être attribuée non seulement à une moindre exposition solaire intermittente, mais aussi aux habitudes vestimentaires plus couvrantes dans notre population, notamment chez les femmes, limitant l'exposition des zones photo-exposées (tronc, membres), sites de prédilection du SSM. Ces éléments socioculturels influencent donc la distribution topographique et histologique des mélanomes. Le mélanome nodulaire, associé à une progression rapide, représente 25,5 % des cas chez les hommes et 22,2 % chez les femmes, des taux plus élevés que dans les séries européennes et australiennes. Cela suggère un diagnostic tardif plus fréquent dans notre contexte.

Le lentigo malin, typiquement observé sur les zones exposées de façon chronique (visage, mains), est moins fréquent dans notre série (9,8 % chez les hommes, 14,8 % chez les femmes) que dans les pays à forte exposition solaire chronique (jusqu'à 20,8 % en Australie), en lien avec une photoprotection naturelle (phototypes plus foncés) et des modes de vie différents.

Concernant le sexe, certaines tendances se dégagent : le mélanome acro-lentigineux est plus fréquent chez les femmes, alors que le SSM prédomine chez les deux sexes dans les pays occidentaux. Le lentigo malin est également plus fréquent chez les femmes dans notre série, ce qui pourrait être en lien avec une surveillance dermatologique accrue chez ces dernières.

En somme, cette comparaison interrégionale met en évidence l'importance d'une adaptation des stratégies de prévention et de dépistage aux particularités épidémiologiques, culturelles et comportementales de chaque population.

V.9 Etude de l'épaisseur tumorale

Tableau 55 : Variation de l'épaisseur tumorale selon les séries.

		Nombre de	0mm	T1 0,01-1mm	T2 1,01-2mm	T3 2,01-4mm	T4>4mm
Notre série		67	7,6%	6,1%	7,6%	24,2%	54,5%
W. Ouahioune Algérie	[198]	89	Non précisé	12,35%	14,6%	23,59%	39,32%
D.Tarak <i>et al.</i> Tunisie	[30]	200	Non précisé	3%	11%	17%	50%
M.Mulenga <i>et al.</i> Malawi	[200]	96	Non précisé	3,1%	2,1%	23,9%	70,8%
A Lideikaitė <i>et al.</i> Lituanie	[209]	85	Non précisé	21,18%	22,25%	21,18%	35,29%
M.A El Sharouni <i>et al.</i> Pays-Bas	[203]	48 361	Non précisé	59%	21,9%	12,7%	6,4%
S.M. Park <i>et al.</i> Corée du sud	[204]	198	15,15%	14,14%	13,63%	22,22%	35,85%
Usman Atique <i>et al.</i> Pakistan	[213]	30	Non précisé	3,33%	0%	13,33%	83,3%

La répartition des mélanomes cutanés selon l'épaisseur, basée sur la classification de Breslow, révèle des disparités significatives entre les séries étudiées. Dans notre série, 54,5% des mélanomes dépassent 4 mm d'épaisseur, une proportion élevée similaire à celle observée dans la série de D. Tarak (50 %) [30], ce qui s'explique par des populations cliniquement et géographiquement proches. En revanche, la série nationale de W. Ouahioune [198], qui partage une population similaire, présente une proportion légèrement inférieure de mélanomes épais (39,32 %), avec une meilleure répartition dans les tranches intermédiaires (1,01–4 mm). À l'opposé, les séries européennes, comme celle de M.A. El Sharouni [203], affichent des proportions beaucoup plus faibles de mélanomes épais (>4 mm, 6,4 %), probablement en raison de dépistages systématiques et de sensibilisations accrues. Ces différences pourraient refléter des retards diagnostiques dans notre contexte, ainsi qu'un accès limité aux soins.

V.10 Répartition des mélanomes cutanés en fonction du sexe et de l'épaisseur tumorale

Tableau 56 : Répartition des mélanomes cutanés en fonction du sexe et de l'épaisseur tumorale.

	Notre série Algérie		Morgese et al Italie [214]		Wee et al Australie [54]	
Epaisseur (mm)	M	F	M	F	M	F
0	7,3%	7,7%	14,8%	20,0%	22,6%	25,2%
0,01-1,00	7,3%	3,8%	38,6%	45,0%	31,9%	40,6%
1,01-2,00	7,3%	7,7%	16,0%	16,4%		
2,01-4,00	26,8%	19,2%	13,1%	9,1%	34,4%	28,7%
< 4	48,8%	61,6%	10,3%	6,0%	11,1%	5,5%
Non précisé	2,5%	0%	7,2%	3,6%		

La comparaison des épaisseurs tumorales entre notre série algérienne et celles rapportées en Italie (Morgese et al.) et en Australie (Wee et al.) révèle des différences nettes, traduisant des disparités importantes dans le stade au moment du diagnostic [54,214].

Dans notre série, les formes épaisses (>4 mm) sont majoritaires, touchant 48,8 % des hommes et 61,6 % des femmes, contre seulement 10,3 % des hommes et 6,0 % des femmes en Italie, et 11,1 % et 5,5 % en Australie. Cette surreprésentation des formes avancées dans

notre contexte suggère un retard au diagnostic, probablement lié à une faible sensibilisation, un accès limité au dépistage précoce, et une consultation tardive.

À l'inverse, les formes fines (≤ 1 mm) représentent plus de 60 % des cas dans les séries italienne et australienne, alors qu'elles ne dépassent pas 15 % dans notre série. Ces résultats traduisent l'efficacité des programmes de prévention et de détection précoce dans les pays à système de santé structuré autour du dépistage dermatologique.

Les formes intermédiaires (1,01–4 mm) sont également sous-représentées en Algérie par rapport aux autres séries, ce qui suggère une absence de détection à un stade intermédiaire et un diagnostic souvent trop tardif, uniquement lorsque les lésions sont déjà volumineuses.

En termes de différences selon le sexe, on note que les femmes algériennes présentent un taux plus élevé de mélanomes très épais (>4 mm) comparé aux hommes, ce qui pourrait être lié à une surveillance encore plus tardive, ou à une sous-évaluation des signes cutanés précoces dans cette population.

Ces données mettent en évidence la sévérité des formes diagnostiquées dans notre série et soulignent la nécessité de renforcer les campagnes de sensibilisation, ainsi que la formation des professionnels de santé à la reconnaissance des signes d'alerte, dans le but de réduire le délai diagnostique et d'améliorer le pronostic des patients atteints de mélanome en Algérie.

V.11 Distribution des sous-types histologiques de mélanomes cutanés en fonction de l'épaisseur tumorale

Tableau 57: Répartition des sous-types histologiques de mélanome selon l'épaisseur tumorale.

Epaisseur (mm)	Notre série					El Sharouni <i>et al</i> Pays bas [203]			
	LM	SSM	MAL	MN	MS	LM	SSM	MAL	MN
0	28,6%	10%	6,6%	0%	0%	NP	NP	NP	NP
0,01-1,00	14,3%	20%	3,3%	0%	0%	76,4%	67,7%	20,0%	NP
1,01-2,00	14,3%	10%	6,6%	5,5%	0%	14,7%	21,5%	30,3%	25,7%
2,01-4,00	0%	20%	20%	44,5%	0%	6,4%	8,2%	25,9%	38,5%
> 4	42,8%	40%	63,4%	50%	100%	2,5%	2,5%	23,8%	28,0%

L'analyse comparative des épaisseurs tumorales par sous-type histologique entre notre série algérienne et celle rapportée par El Sharouni *et al.* [203] au Pays bas met en évidence des différences significatives, traduisant des contextes diagnostiques contrastés.

Dans notre série, la majorité des lésions, tous sous-types confondus, sont diagnostiquées à un stade avancé, avec une prédominance nette des tumeurs > 4 mm : 42,8 % pour le lentigo malin (LM), 40 % pour le SSM, 63,4 % pour le mélanome acro-lentigineux (MAL), 50 % pour le mélanome nodulaire (MN), et 100 % pour le mélanome spitzoïde (MS). À l'inverse, dans la série néerlandaise, les tumeurs épaisses (> 4 mm) représentent une minorité : seulement 2,5 % à 28 % selon les sous-types. Pour le LM et le SSM, la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (épaisseur ≤ 1 mm), respectivement dans 76,4 % et 67,7 % des cas.

Les mélanomes nodulaires et acro-lentigineux apparaissent particulièrement avancés dans les deux séries, mais cette tendance est plus marquée en Algérie, où 44,5 % à 63,4 % de ces sous-types sont dans la tranche 2,01–4 mm, voire > 4 mm. Cela reflète leur nature biologiquement agressive mais aussi un retard au diagnostic.

Dans notre contexte, ce retard ne semble pas dû à un accès limité aux soins, mais s'explique par des facteurs socioculturels, notamment la crainte largement répandue de faire examiner ou biopsier une lésion pigmentée, perçue comme potentiellement aggravée par une intervention médicale. Ce phénomène contribue au diagnostic tardif, en particulier pour des sous-types déjà associés à un mauvais pronostic.

Au Pays bas, les résultats suggèrent une meilleure précocité du diagnostic, notamment pour les sous-types lentigineux et superficiels, traduisant potentiellement une sensibilisation plus efficace ou une meilleure perception du risque lié aux lésions pigmentées. Cette comparaison souligne l'importance d'intégrer les croyances culturelles dans les stratégies de dépistage, afin d'améliorer la détection précoce et d'optimiser la prise en charge des mélanomes, en particulier pour les formes agressives et fréquentes comme le MAL et le MN.

V.12 Etude du niveau d'invasion tumorale

Tableau 58: Comparaison du niveau d'invasion tumorale entre les différentes séries.

		Nombre de cas	Niveau I	Niveau II	Niveau III	Niveau IV	Niveau V	NP
Notre série		67	9%	3%	6%	45,5%	36,4%	1 cas
Ouahioune Algérie	[198]	89	3,4%	13,5%	27%	20,2%	33,7%	2 cas
D.Tarak <i>et al.</i> Tunisie	[30]	200	5%	2%	14%	25%	35%	19cas
U. Atique <i>et al.</i> Pakistan	[213]	30	3,3%	0	6,6%	23,3%	66,6%	0
Y. Oumeish <i>et al.</i> Jordanie	[201]	24	0	0	16,7%	50%	33,3%	0
E. P. Vanderesch <i>et a</i> Europe	[215]	699	0	5,6%	19,9%	58,5%	6,3%	68

L'analyse des niveaux de Clark dans notre étude et plusieurs autres séries nationale et internationales révèle des disparités importantes, qui reflètent probablement des différences dans le dépistage, la prise en charge clinique et les habitudes diagnostiques du mélanome.

Dans notre série (67 cas), les mélanomes de niveau IV et V sont les plus fréquents (45,5 % et 36,4 % respectivement), indiquant une proportion élevée de mélanomes avancés. Les stades précoces restent minoritaires, avec 9 % de niveau I, 3 % de niveau II et 6 % de niveau III. Ces résultats suggèrent un diagnostic tardif du mélanome dans notre contexte.

En comparaison, la série algérienne de W. Ouahioune [198] montre une proportion bien plus élevée de niveaux II (13,5 %) et III (27 %), tandis que les niveaux IV (20,2 %) et V (33,7%) sont moins fréquents que dans notre série. Cela traduit une meilleure détection des stades intermédiaires dans cette cohorte.

En Tunisie, la série de D. Tarak *et al.* [30] présente également une forte proportion de mélanomes avancés (niveau IV : 25 %, niveau V : 35 %), bien que les stades intermédiaires soient un peu plus représentés (14 % de niveau III).

La série asiatique d'Usman Atique (30 cas) [213] montre une tendance encore plus marquée vers un diagnostic tardif, avec une proportion extrêmement élevée de niveaux V (66,6 %), soulignant une prise en charge très tardive du mélanome dans cette population.

En revanche, les séries européennes et jordaniennes montrent des résultats différents. Par exemple, dans la série de Y. Oumeish *et al.* en Jordanie [201], les mélanomes de niveau IV sont dominants (50 %), mais aucun cas de niveau I ou II n'est rapporté. La série européenne d'E.P. Vanderesch *et al.* [215] illustre une tendance au diagnostic plus précoce, avec 58,5 % des cas de niveau IV, mais une proportion bien plus faible de mélanomes de niveau V (6,3%).

Ces résultats suggèrent un retard diagnostique plus marqué dans les séries d'Afrique du Nord et d'Asie, où les mélanomes avancés dominent, contrairement aux séries européennes où le dépistage et la prise en charge précoce permettent de limiter la proportion des stades les plus agressifs. Cette analyse souligne l'importance d'améliorer la sensibilisation et les campagnes de dépistage pour réduire la proportion de mélanomes avancés et améliorer le pronostic des patients.

V.13 Relation épaisseur tumorale et niveau d'invasion des mélanomes cutanés

Tableau 59: Distribution des niveaux de Clark selon l'épaisseur tumorale.

Epaisseur (mm)	Notre série					Morton et al USA [216]				
	Niveau de Clark					Niveau de Clark				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
0	83,3%	0%	0%	0%	0%	NP	NP	NP	NP	NP
0,01-1,00	16,7%	100%	25%	0%	0%	NP	83,4%	19,8%	2,6%	1,6%
1,01-2,00	0%	0%	25%	6,9%	8,3%	NP	14,3%	46,5%	28,6%	6,5%
2,01-4,00	0%	0%	50%	37,9%	8,3%	NP	1,7%	31%	53,6%	30,9%
> 4	0%	0%	0%	55,2%	83,4%	NP	0,5%	2,7%	15,2%	61%

L'analyse croisée du niveau d'invasion de Clark en fonction de l'épaisseur de Breslow dans notre série algérienne et dans celle de Morton *et al.* [216] aux États-Unis met en évidence une progression concordante entre la profondeur d'invasion anatomique et l'épaisseur tumorale, mais avec une distribution différente selon les contextes cliniques. Dans notre série, les mélanomes fins (épaisseur ≤ 1 mm) sont essentiellement associés aux niveaux I et II de Clark. En revanche, les mélanomes plus épais (> 4 mm) sont massivement associés aux

niveaux les plus profonds : 83,4 % relèvent du niveau V, traduisant une invasion de l'hypoderme.

Cette progression parallèle entre Clark et Breslow est attendue, mais le contraste avec la série américaine est marqué. Dans la série de Morton, les tumeurs de faible épaisseur (0,01–1 mm) incluent encore une proportion non négligeable de niveaux III (19,8 %), IV (2,6 %) et même V (1,6 %), traduisant une diversité morphologique plus large ou une évaluation histologique plus systématique du niveau de Clark.

De manière notable, la répartition des mélanomes épais (> 4 mm) dans la série américaine montre que 61 % sont de niveau V, soit un pourcentage inférieur à celui observé dans notre cohorte (83,4 %). Cela suggère que dans notre contexte, les lésions sont diagnostiquées à un stade encore plus avancé, avec une invasion profonde quasi systématique.

Ces résultats confirment une fois de plus le retard diagnostique dans notre population, déjà mis en évidence par les données d'épaisseur. Ce retard pourrait être en partie expliqué par des freins socioculturels — notamment la réticence à consulter pour des lésions pigmentées ainsi que par un manque de sensibilisation au risque de mélanome. Il convient de noter que le niveau de Clark, bien que moins utilisé que l'épaisseur de Breslow dans les classifications récentes (AJCC 8e édition), conserve une valeur descriptive complémentaire, notamment dans l'évaluation des mélanomes fins.

V.14 Ulcération

Notre série présente le taux le plus élevé de présence d'ulcération (75,6 %), ce qui peut refléter une prédominance de mélanomes diagnostiqués à des stades avancés ou un biais lié à la sélection de cas graves dans des centres spécialisés. Par comparaison, des séries nationales comme celle de W. Ouahioune (67,4 %) [198] montrent des taux similaires, tandis que des études internationales, comme celles de R.M Ibrahim *et al.* (46,9 %, Soudan) [217] ou M.A El Sharouni *et al.* (12,5 %) [203], affichent des taux significativement inférieurs, probablement en raison de différences géographiques, génétiques, ou de meilleures stratégies de dépistage dans les populations étudiées.

L'ulcération, facteur pronostique majeur dans le staging AJCC du mélanome, est associée à une morbidité et une mortalité accrues [218]. Ces résultats soulignent l'importance de renforcer la sensibilisation et les stratégies de dépistage précoce pour réduire la proportion de cas ulcérés.

Tableau 60: Analyse comparative de la présence d'ulcération dans plusieurs séries.

		Nombre de cas	Présence d'ulcération	Absence d'ulcération	Non précisé
Notre Série		67	75,6%	24,3%	
W.Ouahioune National	[198]	89	67,4%	32,6%	
R M Ibrahim <i>et al.</i> Soudan	[217]	48	46,9%	53,1%	
M.A El Sharouni <i>et al.</i> Pays-Bas	[203]	48 361	12,5%	71,3%	16,2%
U.Atique <i>et al.</i> Pakistan	[213]	30	60%	40%	
Y.J. Chen <i>et al.</i> USA	[219]	51	37,25%	62,75%	
E. P. Vanderesch <i>et al.</i> Europe	[215]	650	42,86%	57,14%	

V.15 Répartition des sous-types histologiques du mélanome cutané en fonction de la présence ou de l'absence d'une ulcération épidermique

Tableau 61: Statut de l'ulcération épidermique selon le sous-type histologique du mélanome cutané.

		LM	SSM	MAL	MN	MS
Notre série	Epiderme ulcéré	44,4%	50%	91,9%	73,7%	100%
	Epiderme non ulcéré	55,6%	50%	8,1%	26,3%	0%
	Non précisé	0%	0%	0%	0%	0%
El sharouni <i>et al</i> Pays bas [203]	Epiderme ulcéré	5,1%	7,9%	34,3%	38,7%	Non précisé
	Epiderme non ulcéré	47,0%	76,2%	53,2%	45,9%	Non précisé
	Non précisé	47,8%	15,9%	12,6%	15,4%	Non précisé

L'analyse de la présence d'une ulcération épidermique selon les sous-types histologiques dans notre série algérienne, comparée à celle rapportée par El Sharouni *et al.* (Pays bas) [203], met en lumière des différences marquées traduisant potentiellement des variations biologiques, cliniques et culturelles.

Dans notre cohorte, l'ulcération est nettement plus fréquente, en particulier dans les sous-types biologiquement agressifs : 91,9 % des mélanomes acro-lentigineux (MAL), et 73,7 % des mélanomes nodulaires (MN), contre seulement 34,3 % et 38,7 % respectivement dans la série néerlandaise.

Même pour les formes habituellement moins agressives, telles que le lentigo malin (LM) et le mélanome à extension superficielle (SSM), les taux d'ulcération dans notre série (44,4 % et 50 %) restent largement supérieurs à ceux rapportés au Pays bas (5,1 % et 7,9 %). Ces écarts peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : d'une part, le stade avancé au moment du diagnostic dans notre série (comme en témoignent les épaisseurs élevées), favorise la présence d'ulcération, marqueur pronostique défavorable. D'autre part, les croyances culturelles locales retardant la consultation peuvent permettre à des lésions de progresser vers des stades ulcérés.

Enfin, la proportion de données manquantes dans la série néerlandaise (jusqu'à 47,8 % pour certains sous-types) pourrait également biaiser à la baisse leurs taux d'ulcération apparente.

L'ulcération est un critère majeur du stade AJCC et a un impact pronostique indépendant, notamment chez les patients atteints de mélanome de stade I ou II [220]. La forte prévalence de ce paramètre défavorable dans notre série souligne l'urgence d'améliorer le dépistage précoce, afin de réduire la part de mélanomes ulcérés au diagnostic.

V.16 Répartition des mélanomes cutanés selon l'ulcération épidermique et l'épaisseur tumorale

Tableau 62: Fréquence de l'ulcération épidermique selon l'épaisseur tumorale.

Epaisseur (mm)		0,00	0,01-1,00	1,01-2,00	2,01-4,00	>4,00
Notre série	Epiderme ulcéré	40%	25%	80%	75%	91,6%
	Epiderme non ulcéré	60%	75%	20%	25%	8,4%
Wei et al Chine [221]	Epiderme ulcéré	Non précisé	32,9%	50,3%	68,1%	76,5%
	Epiderme non ulcéré	Non précisé	67,1%	49,7%	31,9%	23,5%

L'ulcération épidermique constitue un facteur pronostique indépendant majeur dans la classification AJCC du mélanome, reflétant une tumeur biologiquement plus agressive. Son

analyse en fonction de l'épaisseur de Breslow permet d'apprécier à la fois l'agressivité tumorale et la précocité du diagnostic. Dans notre série, les taux d'ulcération augmentent avec l'épaisseur de la tumeur, atteignant 91,6 % pour les tumeurs > 4 mm, contre 40 % pour les tumeurs in situ (0 mm). Une tendance similaire est observée dans la série chinoise de Wei et al [221]., avec des taux allant jusqu'à 76,5 % pour les tumeurs > 4 mm, bien que les données sur les mélanomes in situ ne soient pas précisées.

À épaisseur équivalente, les taux d'ulcération sont systématiquement plus élevés dans la série algérienne : pour les tumeurs de 1,01–2 mm : 80 % (Algérie) vs 50,3 % (Chine), pour les tumeurs de 2,01–4 mm : 75 % vs 68,1 %, et pour les tumeurs > 4 mm : 91,6 % vs 76,5%.

Ces écarts peuvent être interprétés comme le reflet d'un diagnostic plus tardif en Algérie, où les mélanomes sont souvent détectés à un stade plus évolué. Cette tendance est corroborée par les données d'épaisseur et de niveau de Clark dans notre cohorte, qui montrent une prédominance des stades avancés.

Par ailleurs, ce décalage peut également être lié à des facteurs histologiques spécifiques à la population étudiée. En effet, notre série est marquée par une forte prédominance de mélanomes acro-lentigineux et nodulaires, deux sous-types plus fréquemment associés à l'ulcération, contrairement aux séries asiatiques, où le SSM prédomine et où les lésions sont souvent détectées plus tôt.

Enfin, il convient de souligner le rôle des facteurs socioculturels, notamment la réticence à consulter pour des lésions pigmentées. Cette hésitation au retard diagnostique, et donc à une fréquence accrue d'ulcération au moment du diagnostic.

Cette comparaison souligne l'importance du dépistage précoce et de l'éducation sanitaire ciblée, adaptée au contexte culturel. Réduire le taux d'ulcération passe nécessairement par une meilleure sensibilisation aux signes d'alerte et une prise en charge dermatologique rapide des lésions suspectes.

V.17 Répartition des mélanomes cutanés selon les signes de régression

L'analyse des proportions de régression tumorale dans différentes séries de mélanomes révèle des variations notables. Dans notre étude, la proportion de régression est de 12,3 %, comparable à celle de Katie Doeden *et al.* (12,35 %) [222] et de R. Gutzmer *et al.* (12,83%) [223] . À l'inverse, C.M. Balch *et al.* rapporte un pourcentage légèrement plus faible (10 %)

[224], tandis que K.T. Morris *et al.* présente une proportion beaucoup plus élevée (25 %) [225]. Ces différences peuvent être liées à des critères diagnostiques variés, des caractéristiques de population distinctes ou des biais méthodologiques.

Ces résultats montrent une hétérogénéité des proportions de régression tumorale entre les séries, soulignant la nécessité de standardiser les critères diagnostiques pour une meilleure comparaison. Les divergences observées entre les différentes études, notamment avec K.T. Morris *et al.* [225], pourraient également être influencées par des différences dans les pratiques diagnostiques ou les échelles d'évaluation.

Tableau 63: Comparaison de la régression tumorale des mélanomes dans différentes séries d'études.

Séries		Nombre de cas	Présence de régression	Absence de régression	Non précisé
Notre série		65	12,3%	87,7%	2 cas
C.M.Balch <i>et al.</i>	USA [226]	170	10%	90%	
R.Gutzmer <i>et al.</i>	[223]	148	12,83%	87,17%	
Allemagne					
K T Morris <i>et al.</i>	USA [225]	1349	25%	75%	
K Doeden <i>et al.</i>	USA [222]	94	12,35	87,65%	5 cas

V.18 Appréciation des TILs selon les séries

Tableau 64: Appréciation de la présence des lymphocytes intra-tumoraux entre les séries.

Séries	Nombre de cas	Absence	Brisk	Non Brisk	Non précisé
Notre série	67	47,6%	15,9%	36,5%	4 cas
M Lattanzi <i>et al.</i>					
[227] USA	1621	36,20%	25,04%	38,75%	483 cas

L'analyse de l'infiltrat lymphocytaire tumoral (Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs) dans notre série et celle de M. Lattanzi *et al.* (USA) [227] met en évidence des différences notables dans la réponse immunitaire tumorale, un facteur clé influençant le pronostic et l'efficacité des traitements immunothérapeutiques.

Dans notre série, l'absence de TILs est plus fréquente (47,6 %) que dans la cohorte de M. Lattanzi *et al.* (36,2 %) [227], suggérant une moindre activité immunitaire anti-tumorale

dans notre population. De même, la présence d'un infiltrat Brisk, indicateur d'une réponse immunitaire robuste, est moins fréquente dans notre série (15,9 %) contre 25,04 % dans la série américaine. En revanche, la proportion de TILs Non-Brisk est comparable entre les deux cohortes (36,5 % vs 38,75 %), traduisant une réponse immunitaire partielle dans environ un tiers des cas.

Les tendances observées soulignent une réponse immunitaire potentiellement plus faible dans notre population. Ces résultats pourraient refléter des variations biologiques, environnementales ou méthodologiques et justifient une exploration plus approfondie des mécanismes immunitaires sous-jacents. De plus, l'impact de ces différences sur la réponse aux immunothérapies mérite d'être étudié afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de mélanome.

V.19 Relation des lymphocytes intratumoraux dans les mélanomes cutanés et la régression tumorale

Tableau 65: Association entre la régression tumorale et la présence de TILs.

TILs	Notre série		<i>Morrisson et al USA [228]</i>	
	Régression +	Régression -	Régression +	Régression -
TILs présents	15,2%	84,8%	18,1%	81,9%
TILs absents	10,0%	90,0%	7,7%	92,3%

Dans notre série algérienne, 15,2 % des patients ayant des TILs présentent aussi une régression, contre seulement 10,0 % chez ceux sans TILs. Cette tendance est identique dans la série américaine, avec 18,1 % vs 7,7 %. Ces résultats indiquent que la régression est significativement plus fréquente en présence de TILs, ce qui soutient l'hypothèse d'une régression médiée par la réponse immunitaire.

De plus, les données algériennes montrent une fréquence légèrement plus élevée de régression en l'absence de TILs par rapport à la série américaine (10,0 % vs 7,7 %), ce qui pourrait refléter des différences biologiques ou des techniques d'analyse histologique notamment le recours à l'immunohistochimie pour mettre en évidence les TILs.

Ces observations confirment que la présence de TILs est positivement corrélée à la régression tumorale, ce qui est attendu sur le plan immunobiologique. Toutefois, la régression peut aussi survenir sans TILs, suggérant que d'autres mécanismes effecteurs (nécrose, hypoxie, cytokines) peuvent intervenir, en particulier dans certains contextes.

V.20 Variation de l'index mitotique selon les séries

Tableau 66 : Index mitotique entre les séries.

Séries	Nombre de cas	0-4 mitoses/mm ²	≥5 mitoses/mm ²
Notre série	58 Cas	51,7 %	48,3 %
J F Thompson <i>et al.</i> [224]	11664 cas	74,44%	25,56%
AJCC USA			
C K Park <i>et al.</i> [229]	177 cas	68,93%	31,07%
Corée du sud			

Dans notre série, la répartition des index mitotiques montre une proportion relativement équilibrée entre les mélanomes à faible (0-4 mitoses/mm², 51,7 %) et à haut taux mitotique (≥5 mitoses/mm², 48,3 %). En comparaison, les données de l'AJCC [224] et de l'étude coréenne de C.K. Park [204] indiquent une prédominance des tumeurs à faible index mitotique, avec respectivement 74,4 % et 68,9 % des cas dans cette catégorie.

Ces écarts pourraient s'expliquer par des différences dans la sélection des cohortes, les critères d'échantillonnage ou les méthodologies d'évaluation du taux mitotique. Notre série montre une fréquence plus élevée de tumeurs à index mitotique élevé, ce qui pourrait être lié à une détection plus tardive des mélanomes, une proportion plus importante de sous-types histologiques agressifs ou des facteurs propres à notre population.

V.21 Fréquence des embolies vasculaires tumoraux

Tableau 67: Comparaison de la fréquence des embolies vasculaires tumoraux dans différentes séries d'études.

Séries	Nombre de cas	Présence d'embolie	Absence d'embolies	Non précisé
Notre série	67	23,8%	76,2%	4 cas
E. P. Vanderesch [215]	650	36,5%	63,5%	250 cas
Europe				
R M Ibrahim [230]	48	46.9 %	53.1%	
Soudan				

Dans notre série la proportion de mélanomes avec embolies est de 23,8 %, inférieure aux taux observés dans la série européenne (36,5 %)[215] et soudanaise (46,9 %)[230].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences de fréquence des embolies vasculaires entre les séries. D'une part, les caractéristiques cliniques des patients (âge, comorbidités, immunodépression) et le stade au moment du diagnostic influencent leur présence : les diagnostics précoces, favorisés par certains programmes de dépistage, sont généralement associés à une moindre fréquence d'embolies. D'autre part, les pratiques diagnostiques varient selon les centres, notamment en ce qui concerne l'échantillonnage, l'analyse histologique et l'utilisation de techniques complémentaires comme l'immunohistochimie (CD31, D2-40). Enfin, des facteurs biologiques et ethniques, tels que la prévalence de certains sous-types histologiques (mélanome nodulaire ou acrolentigineux) ou des différences dans l'angiogenèse tumorale, peuvent également influencer la survenue d'embolies.

Dans notre série, 6,3 % des cas n'ont pas été précisés, contre 38,5 % dans la série européenne [215] et aucun cas dans la série soudanaise [230]. Une meilleure documentation dans notre étude pourrait expliquer cette faible proportion de données manquantes, facilitant une analyse statistique plus rigoureuse. Les variations dans la proportion de cas avec et sans embolies entre les séries reflètent probablement des différences dans les pratiques cliniques, les critères diagnostiques, ainsi que des facteurs géographiques, ethniques ou socio-économiques.

Les embolies vasculaires tumorales, facteurs pronostiques clés, sont souvent associés à un risque accru de progression tumorale et à un pronostic défavorable. Leur détection nécessite une étape macroscopique rigoureuse et un échantillonnage adéquat, permettant une analyse précise et représentative. La standardisation des critères diagnostiques est essentielle pour une meilleure comparaison entre les populations, tout en facilitant l'exploration des facteurs biologiques et environnementaux qui influencent la fréquence des embolies dans le mélanome. Une telle approche contribue à améliorer la compréhension de la biologie du mélanome et à affiner les stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans divers contextes [231].

V.22 Relation entre l'épaisseur tumorale et les embolies vasculaires dans les mélanomes cutanés

Dans notre série, une association significative a été observée entre l'épaisseur tumorale et la présence d'embolies vasculaires ($p = 0,023$). Aucun embolie n'a été détecté dans les mélanomes fins (≤ 1 mm), alors que la fréquence atteint 40 % pour les tumeurs de 1,01 à 2

mm, et 37,1 % pour celles de plus de 4 mm. En revanche, aucun cas d'embolisation n'a été noté dans la classe 2,01–4 mm.

Ces résultats rejoignent globalement ceux de l'étude de Fallowfield *et al.* en Angleterre, qui montre également une augmentation progressive : 10 % pour les tumeurs fines, 40 % entre 1,01 et 2 mm, 70 % entre 2,01 et 4 mm, et 100 % au-delà de 4 mm [232].

Malgré quelques différences entre les séries, notamment dans la tranche intermédiaire, cette comparaison confirme que le risque d'embolisation vasculaire augmente avec l'épaisseur tumorale, renforçant son importance en tant que facteur pronostique.

Tableau 68: Fréquence des embolies vasculaires selon l'épaisseur tumorale dans les mélanomes cutanés

	Notre étude	Fallowfield <i>et al.</i> Angleterre[232]
Epaisseur (mm)	Présence d'embolies	Présence d'embolies
0	0%	0%
0,01-1,00	0%	10%
1,01-2,00	40%	40%
2,01-4,00	0%	70%
>4,00	37,1%	100%

V.23 Fréquence des engainements péri nerveux dans les mélanomes cutanés

Tableau 69 : Analyse comparative des engainements péri nerveux dans plusieurs études.

Séries	Nombre de cas	Présence d'engainements péri nerveux	Absence d'engainements péri nerveux	Non précisé
Notre série	65	15,9%	84,1%	4 cas
K.Namikawa <i>et al.</i> [231] USA	1898	3,34%	96,65%	75 cas
B.Estrozi <i>et al.</i> [233]	132	2,3%	97,7%	

La proportion d'engainements nerveux dans notre série (15,9 %) est significativement plus élevée que dans les séries de K. Namikawa *et al.* (3,34 %) [231] et de B. Estrozi *et al.* (2,3%) [233].

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cet écart, notamment des variations dans les techniques d'analyse histopathologique utilisées notamment le recours à l'immunohistochimie, ou les caractéristiques des populations étudiées, telles que des différences génétiques, environnementales ou cliniques. La proportion élevée dans notre série pourrait également refléter une sélection de cas présentant des formes plus avancées ou agressives de mélanome.

V.24 Fréquence de l'élastose

Tableau 70 : Fréquence de l'élastose solaire dans les mélanomes cutanés.

Séries	Nombre de cas	Présence d'élastose solaire	Absence d'élastose solaire
Notre série	78 cas	15,38%	84,61%
E.Y.Lee [234] Australie	141	50 ,35%	49,65%

Dans notre série, seuls 15,38 % des mélanomes sont associés à une élastose solaire, contre 50,35 % dans la série australienne Lee *et al.* [234], ce qui montre une différence marquée. Notre série présente une proportion élevée de cas sans élastose (84,61 %), suggérant que la majorité des mélanomes étudiés ne sont pas directement liés à une exposition solaire chronique. À l'inverse, la série australienne [234] montre un taux de 49,65 % de mélanomes sans élastose solaire, soulignant une implication plus importante des UV dans la genèse des mélanomes en Australie.

Les résultats suggèrent que l'exposition aux UV est un facteur majeur dans l'apparition des mélanomes en Australie, contrairement à notre série où les mélanomes semblent être plus souvent associés à d'autres facteurs étiopathogéniques (prédispositions génétiques, immunosuppression, ou expositions environnementales).

La faible proportion de mélanomes associés à l'élastose solaire dans notre série pourrait refléter les caractéristiques spécifiques de notre population, notamment la prépondérance de mélanomes acrales souvent observés sur des zones non exposées au soleil. Ces différences peuvent influencer les stratégies de prévention, de dépistage et de prise en charge des mélanomes dans des populations ayant des profils d'exposition solaire variés.

V.25 État des marges chirurgicales

Tableau 71: Répartition selon l'état des marges chirurgicales selon différentes séries d'étude.

Séries	Nombre de cas	Marges saines	Marges infiltrées	Non précisés
Notre série	67 cas	75,8%	24,2%	5cas
J.A .Zitelli [235] USA	553 cas	92%	8%	

La comparaison entre notre série et celle de J.A. Zitelli et al. [235] met en évidence une différence notable dans la proportion de marges chirurgicales saines : 75,8 % dans notre étude contre 92 % dans la série américaine. Bien que cette disparité puisse en partie s'expliquer par l'utilisation de techniques chirurgicales différentes (la chirurgie de Mohs étant majoritairement utilisée par Zitelli) d'autres facteurs peuvent également intervenir, tels que l'expérience des opérateurs, la complexité des lésions traitées, ou encore les critères d'inclusion des patients.

Il est à noter que, malgré nos recherches, nous n'avons pas identifié d'autres études publiées présentant une méthodologie et un contexte similaires au nôtre, ce qui limite les possibilités de comparaison directe. La fréquence plus élevée de marges infiltrées dans notre série pourrait ainsi refléter des spécificités locales, tant cliniques qu'organisationnelles, notamment la gestion de lésions difficiles ou situées dans des zones anatomiquement complexes.

Ces observations soulignent la nécessité de standardiser les techniques opératoires et les critères histopathologiques d'évaluation des marges, afin d'améliorer la comparabilité des données entre études et d'optimiser la prise en charge des patients atteints de mélanome.

V.26 Répartition selon le Stade pT

La comparaison met en évidence une prédominance marquée des stades avancés (notamment pT4b) dans notre série, représentant 50,7 % des cas, contre seulement 7,7 % dans l'étude canadienne. À l'inverse, les formes précoces (pT1a, pT1b) sont très sous-représentées dans notre cohorte (6 % au total) comparées à celle de Hynes *et al.* (58,4 %) [236] . Cela reflète très probablement un diagnostic plus tardif dans notre contexte, possiblement lié à un accès restreint au dépistage précoce ou à un manque de sensibilisation du grand public.

La forte proportion de pT3b (17,9 %) et pT4b (50,7 %) suggère des tumeurs souvent épaisses et ulcérées, indicatives d'un pronostic défavorable. À l'inverse, l'étude canadienne présente une distribution plus équilibrée, témoignant d'un meilleur diagnostic à un stade précoce.

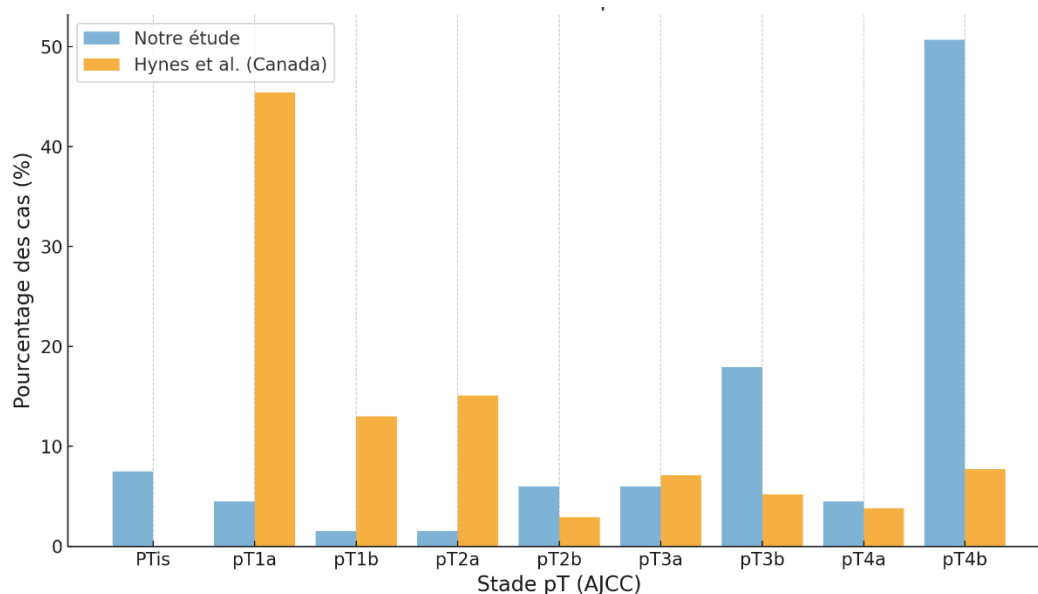


Figure 67: Répartition des mélanomes cutanés selon le stade pT.

V.27 Corrélation stade pT et tranches d'âge

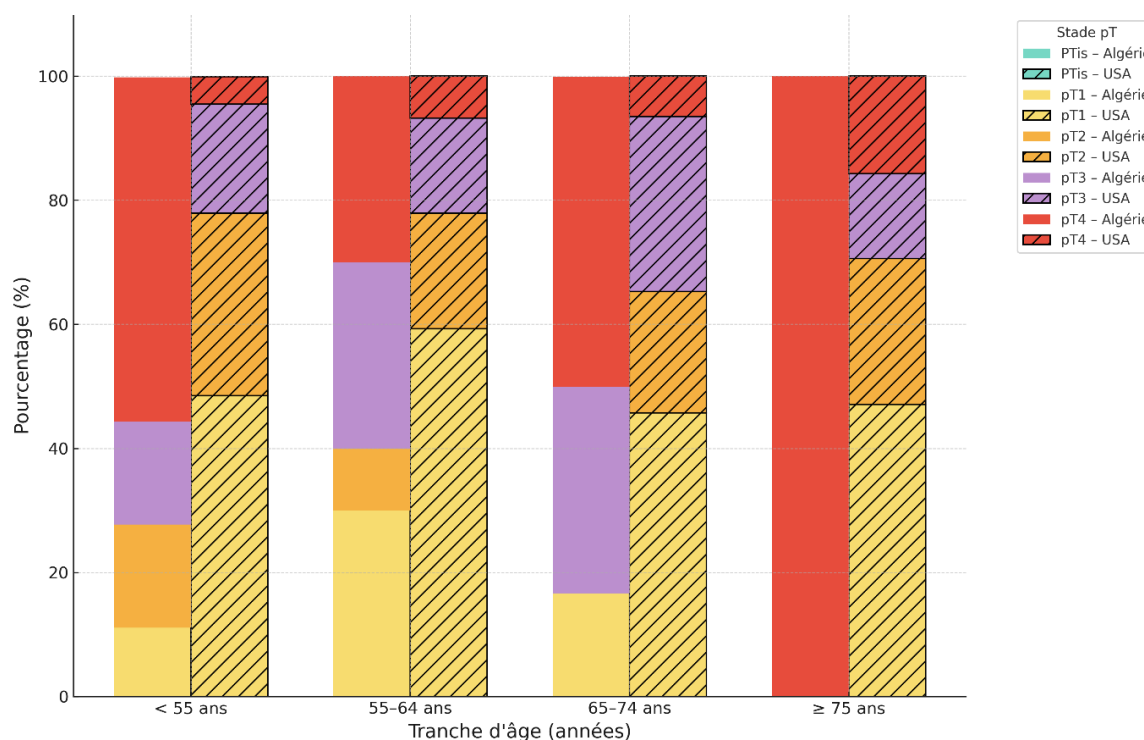


Figure 68: Répartition des stades pT par tranches d'âge.

La comparaison de la distribution des stades tumoraux selon les tranches d'âge entre notre série algérienne et les données issues des études américaines, notamment celle de Swetter *et al.* [158], met en évidence des écarts majeurs dans le stade au moment du diagnostic du mélanome.

Dans l'étude de Swetter *et al.* [158], menée sur un large échantillon de patients américains, la majorité des mélanomes diagnostiqués chez les adultes jeunes (≤ 55 ans) étaient de stade précoce, principalement pT1, correspondant à une épaisseur ≤ 1 mm. La fréquence des formes épaisses (> 4 mm, pT4) restait faible, même chez les sujets âgés de plus de 75 ans, ne dépassant pas 15,7 %. Cette distribution indique une prise en charge précoce efficace, favorisée par une sensibilisation accrue de la population et des médecins traitants.

En revanche, notre série algérienne montre une prépondérance systématique des stades avancés, et ce dès les tranches d'âge jeunes. Chez les patients de moins de 55 ans, plus de la moitié (55,5 %) des cas sont déjà au stade pT4. Cette proportion atteint 100 % chez les sujets de 75 ans et plus. Les stades précoces (PTis/pT1) sont rares et quasiment absents après 65 ans. Contrairement à la tendance observée dans la série de Swetter *et al.* [158], notre série ne montre aucune corrélation protectrice entre jeunesse et précocité diagnostique.

Ces données révèlent un retard généralisé au diagnostic dans notre contexte, probablement lié à l'absence de stratégie nationale de dépistage, et à une méconnaissance des signes d'alerte du mélanome au sein de la population générale. L'écart avec les résultats rapportés par Swetter *et al.* [158] souligne la nécessité de mettre en place des campagnes de sensibilisation et de former les professionnels de santé à l'identification des lésions pigmentées suspectes.

V.28 Répartition des types histologiques selon le stade (pT)

L'analyse de la répartition des sous-types histologiques selon les stades pT montre, dans notre étude, une prédominance nette du mélanome nodulaire aux stades avancés, avec 8 cas au stade pT3 et 9 cas au stade pT4. Ce profil évolutif est en cohérence avec la croissance verticale rapide de ce sous-type, souvent associé à un diagnostic tardif. Cette tendance est également observée dans la série malawite de Mulenga *et al.* [200], où le mélanome nodulaire est très majoritaire au stade pT4 avec 36 cas enregistrés. Le mélanome acrolentigineux est également bien représenté dans les stades avancés. Il atteint 19 cas au stade pT4 dans notre série, et 8 cas dans la série malawite [200]. Ce sous-type est fréquemment

observé dans les populations à peau foncée et siège au niveau des extrémités, ce qui peut retarder sa détection clinique.

À l'inverse, les mélanomes à extension superficielle (SSM) et les lentigos malins (LM) sont généralement diagnostiqués à des stades précoces, allant de pTis à pT2. Toutefois, dans notre série, quelques cas ont été identifiés à un stade avancé (pT4), notamment 5 cas de SSM et 3 cas de LM. Leur fréquence globale demeure néanmoins faible, avec respectivement 11 cas de SSM et 7 cas de LM.

Enfin, les autres sous-types histologiques sont rares et apparaissent également dans les stades avancés, suggérant qu'ils sont eux aussi associés à une détection tardive.

La comparaison des deux séries confirme une forte représentation des mélanomes nodulaires et acro-lentigineux dans les stades pT3 et pT4, traduisant des diagnostics souvent tardifs. Cela souligne la nécessité d'un dépistage ciblé et précoce, en particulier pour les sous-types agressifs et acraux, souvent mal reconnus à un stade initial.

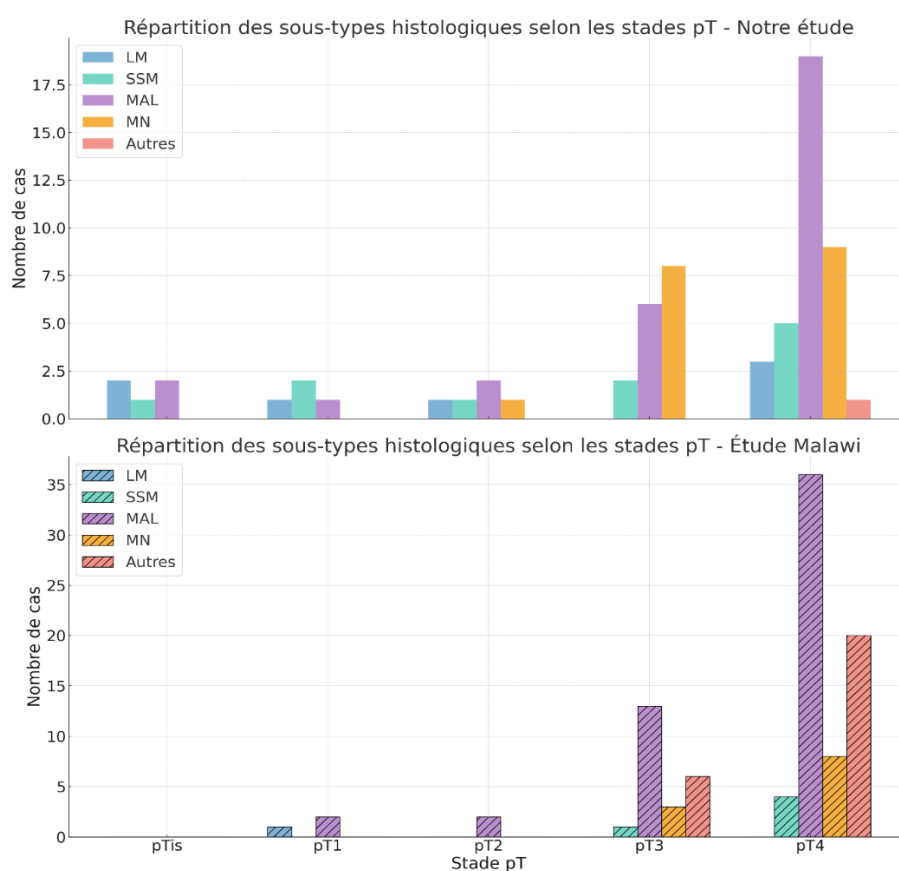


Figure 69: Répartition des sous types histologiques selon le stade pT.

V.29 Métastases ganglionnaires

Tableau 72: Évaluation comparative des métastases ganglionnaires dans le mélanome cutané

Séries	Présence de métastases ganglionnaires
Notre série	26,7%
Vita <i>et al</i> Roumanie [237]	43,1%
Balch <i>et al</i> USA [238]	42,6%

Dans notre série, des métastases ganglionnaires ont été observées dans 26,7 % des cas. Cette fréquence est inférieure à celle rapportée par Vita *et al* en Roumanie (43,1 %) et par Balch *et al* aux États-Unis (42,6 %) [237,238].

Cette différence peut s'expliquer par des variations dans les pratiques de stadification, en particulier l'utilisation plus systématique de la biopsie du ganglion sentinelle dans les pays où les protocoles de prise en charge sont bien établis. Elle pourrait également refléter un diagnostic plus tardif dans notre contexte, où la forte proportion de tumeurs épaisses conduit parfois à négliger l'exploration ganglionnaire au profit d'un traitement directement orienté vers la prise en charge tumorale.

V.30 Relation ulcération et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés

Tableau 73 : Lien entre ulcération et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés.

	Notre étude		Vita <i>et al.</i> Roumanie	
Métastases ganglionnaires	Ulcération -	Ulcération +	Ulcération -	Ulcération +
Métastases ganglionnaires -	88,2%	75,5%	75,0%	44,7%
Métastases ganglionnaires +	11,8%	24,5%	25,0%	55,3%

L'analyse de l'association entre l'ulcération tumorale et la présence de métastases ganglionnaires dans notre série et celle de Vita *et al* (Roumanie) met en évidence une tendance concordante, bien que de magnitudes différentes [237]. Dans notre cohorte, les patients présentant une ulcération avaient un taux de métastases ganglionnaires de 24,5 %,

contre seulement 11,8 % chez ceux sans ulcération. De manière similaire, dans la série de Vita et al, ce taux passait de 25,0 % en l'absence d'ulcération à 55,3 % en cas d'ulcération.

Ces données soulignent de manière robuste le rôle de l'ulcération comme facteur pronostique défavorable, significativement associé à un risque accru de dissémination ganglionnaire. Ce constat est d'autant plus important qu'il se retrouve dans des contextes géographiques et sanitaires différents. Il témoigne probablement d'une agressivité biologique accrue des tumeurs ulcérées, qui justifie leur prise en compte systématique dans les recommandations thérapeutiques, notamment pour l'indication d'une biopsie du ganglion sentinelle.

Notons toutefois que dans notre série, le taux de métastases ganglionnaires en l'absence d'ulcération est plus faible (11,8 %) que dans la série roumaine (25,0 %), ce qui pourrait refléter des différences méthodologiques, des caractéristiques biologiques tumorales distinctes, ou encore une accessibilité différente à l'examen ganglionnaire (SLN). Quoi qu'il en soit, l'ulcération apparaît dans les deux études comme un indicateur pertinent du risque de dissémination loco-régionale.

V.31 Relation épaisseur tumorale et métastases ganglionnaires dans les mélanomes cutanés

Tableau 74: Fréquence des métastases ganglionnaires selon l'épaisseur tumorale dans les mélanomes cutanés.

Epaisseur (mm)	Notre étude		Vita et al Roumanie [237]	
	Métastases ganglionnaires-	Métastases ganglionnaires+	Métastases ganglionnaires-	Métastases ganglionnaires+
0	100%	0%	Non précisé	Non précisé
0,01-1,00	100%	0%	92,9%	7,1%
1,01-2,00	80%	20%	73,7%	26,3%
2,01-4,00	81,25%	18,75	60%	40%
>4,00	64,86%	35,14%	29%	71%

L'analyse montre une augmentation progressive du taux de métastases ganglionnaires avec l'épaisseur tumorale, ce qui confirme la corrélation bien établie entre l'indice de Breslow et le risque d'atteinte ganglionnaire. Dans notre série, aucun cas de métastase ganglionnaire n'a été observé pour les mélanomes fins (≤ 1 mm), contre 7,1 % dans la série de Vita et al. Cette différence peut s'expliquer par une sélection plus ciblée des patients pour l'exploration ganglionnaire dans notre contexte, souvent réservée aux formes cliniquement évoluées.

Pour les tumeurs de 1,01 à 2 mm, les résultats sont comparables (20 % dans notre série vs 26,3 %), soulignant que cette tranche représente un groupe charnière dans l'évaluation du risque ganglionnaire.

En revanche, pour les tumeurs de 2,01 à 4 mm, le taux de métastases est plus faible dans notre série (18,8 % contre 40 %), ce qui peut suggérer une sous-détection ou une prise en charge différente, notamment en cas de présentation clinique avancée.

Enfin, pour les tumeurs > 4 mm, les métastases ganglionnaires sont présentes dans 35,1 % des cas dans notre série, contre 71 % dans la série roumaine. Cette différence importante souligne l'intérêt d'une exploration ganglionnaire systématique, même dans les formes cliniquement évoluées.

Les données de notre série confirment que le risque ganglionnaire augmente avec l'épaisseur tumorale. Toutefois, les fréquences observées restent inférieures à celles rapportées dans la littérature européenne, ce qui pourrait refléter des variations dans les pratiques de stadification, ou des limites d'accès à certaines explorations, comme la biopsie du ganglion sentinelle.

V.32 Fréquence des métastases ganglionnaires selon les sous-types histologiques du mélanome cutané

Tableau 75: Fréquence des métastases ganglionnaires selon le sous-type histologique des mélanomes cutanés.

Sous type Histologique	Notre étude		Vita et al Roumanie [237]	
	Métastases ganglionnaires-	Métastases ganglionnaires+	Métastases ganglionnaires-	Métastases ganglionnaires+
SSM	83,3%	16,7%	65,9%	34,1%
Mélanome nodulaire	68,4%	31,6%	45,8%	54,2%
Mélanome acro- lentigineux	73,0%	27,0%	54,6	45,4%
Autres mélanomes	80%	20%	33,3%	66,7%

Dans notre série, la proportion de patients sans métastases ganglionnaires est plus élevée pour tous les sous-types, en particulier pour : le mélanome à extension superficielle (SSM) : 83,3 % sans métastases contre 65,9 % dans la série roumaine.

Le mélanome nodulaire et le mélanome acrolentigineux présentent dans notre série des taux de métastases ganglionnaires plus faibles que ceux rapportés par Vita et al., avec respectivement 31,6 % et 27 %, contre 54,2 % et 45,4 %. Cette différence pourrait s'expliquer non pas par un diagnostic plus précoce (nos cas étant au contraire souvent diagnostiqués à un stade avancé) mais plutôt par une sous-estimation liée à l'absence de biopsie du ganglion sentinelle dans un certain nombre de cas, en raison de tumeurs déjà très épaisses au moment du diagnostic. Il est également possible que certains cas métastatiques aient été directement adressés en oncologie sans passage par la chirurgie, échappant ainsi à l'analyse ganglionnaire.

V.33 Métastases à distance

Le taux de métastases à distance observé dans notre série (21,1 %) est nettement plus élevé que celui rapporté par Marcoval *et al.* en Espagne (8,5 %) [239], proche de celui retrouvé dans la cohorte écossaise de Mackie *et al.* (22 %) [208], et légèrement inférieur à celui observé dans la série brésilienne de Cherobin *et al.* (26,3 %) [240]. Ces variations pourraient s'expliquer par des différences dans le stade de la maladie au moment du diagnostic, les protocoles de suivi ou les systèmes de santé propres à chaque pays.

Tableau 76: Fréquence des métastases à distance.

Séries	Métastases à distance
Notre série	21,1%
Marcoval <i>et al.</i> Espagne [239]	8,5%
Cherobin <i>et al.</i> Brésil [240]	26,3%
Mackie <i>et al.</i> Ecosse (SEER) [208]	22%

V.34 Fréquence des métastases à distance selon les sous types histologiques des mélanomes cutanés

Dans notre série, les métastases à distance concernent principalement les mélanomes acrolentigineux (7 cas) et les mélanomes nodulaires (6 cas), tandis qu'un seul cas de métastase est observé pour les sous-types SSM et LM. Aucun cas métastatique n'est rapporté pour les autres sous-types. Cette distribution contraste avec celle rapportée par Marcoval et al en Espagne [239], où les métastases à distance sont largement dominées par le mélanome à extension superficielle (44 cas), suivi du mélanome nodulaire (18 cas), des autres sous-types (13 cas), du lentigo malin (6 cas), et enfin du mélanome acro-lentigineux (8 cas).

Ces différences peuvent s'expliquer par des variations épidémiologiques liées au phénotype des populations, au mode de détection des lésions ou encore à une évolution plus silencieuse et plus tardivement diagnostiquée des formes acrales et nodulaires dans notre contexte. Les résultats suggèrent que, dans notre population, les sous-types histologiques les plus fréquemment associés à un risque métastatique élevé sont les mélanomes acro-lentigineux et nodulaires, alors que dans la série espagnole, le SSM est largement prédominant parmi les formes métastatiques.

Tableau 77: Répartition des métastases à distance selon le sous-type histologique.

Sous-types histologiques	Notre série	Marcoval <i>et al.</i> Espagne [239]
	Métastases à distance +	Métastases à distance+
MAL	7	8
MN	6	18
SSM	1	44
LM	1	6
Autres	0	13

V.35 Relation ulcération et métastases à distance des mélanomes cutanés

Figure 70: Relation ulcération et métastases à distance.

	Notre étude		LEE <i>et al.</i> Taiwan [241]	
Métastases à distance	Ulcération -	Ulcération +	Ulcération -	Ulcération +
Métastases à distance -	15	49	71	29
Métastases à distance +	4	10	6	18

Une comparaison avec la série taïwanaise de Lee *et al.* [241] met en évidence une association similaire entre l'ulcération et la survenue de métastases à distance. Dans notre cohorte, 71,4% des cas métastatiques étaient ulcérés (10/14), contre 75 % (18/24) dans la série taïwanaise. Toutefois, la fréquence globale de l'ulcération est plus élevée dans notre population (75,6 % vs. 37,9 %), ce qui pourrait traduire un diagnostic plus tardif ou une prédominance de sous-types histologiques plus agressifs. Ces données renforcent le rôle de

l'ulcération comme marqueur pronostique défavorable, en accord avec les résultats de la littérature internationale.

V.36 Fréquence des métastases à distance selon l'épaisseur tumorale

Tableau 78: Fréquence des métastases à distance selon l'épaisseur tumorale.

Epaisseur (mm)	Notre étude	Balch et al [242]
	Métastases à distance+	Métastases à distance+
0	0%	0%
0,01-1,00	0%	0%
1,01-2,00	20%	25%
2,01-4,00	25%	57%
>4,00	11,8%	62%

L'analyse comparative des taux de métastases à distance selon l'épaisseur tumorale, entre notre étude et celle de Balch et al. [242], met en évidence une tendance générale concordante avec les données de la littérature : le risque de dissémination métastatique augmente globalement avec l'épaisseur de la tumeur. Pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure ou égale à 1 mm), aucune métastase à distance n'a été observée dans les deux séries, ce qui confirme leur excellent pronostic.

Entre 1,01 et 2 mm, les fréquences de métastases restent relativement proches : 20 % dans notre série contre 25 % chez Balch et al. En revanche, pour la tranche 2,01 à 4 mm, on observe une différence notable : 25 % dans notre étude contre 57 % dans la série de Balch. Cette divergence pourrait s'expliquer par des différences dans les critères de sélection des patients, les modalités diagnostiques ou encore les durées de suivi. Enfin, pour les mélanomes d'épaisseur supérieure à 4 mm, le taux de métastases à distance rapporté dans notre étude (11,8 %) est nettement inférieur à celui observé chez Balch et al. (62 %). Ce résultat, en contradiction avec le caractère agressif attendu de ces formes, pourrait suggérer un sous-diagnostic des métastases, une durée de suivi plus courte, ou une hétérogénéité des profils inclus dans les deux séries.

En conclusion, cette comparaison confirme la relation étroite entre l'épaisseur tumorale et le risque de métastases à distance, tout en soulignant certaines différences susceptibles de refléter des facteurs méthodologiques ou contextuels.

V.37 Fréquence des métastases à distance selon l'index mitotique

Figure 71: Relation index mitotique et métastases à distance .

Index mitotique	Notre série		Vita <i>et al.</i> [237]	
	Métastases à distance+	Métastases à distance-	Métastases à distance+	Métastases à distance-
0-4mitoses/mm ²	7	23	7	34
≥5mitoses	4	24	11	27

Dans notre série, une proportion légèrement plus élevée de métastases à distance est observée chez les patients ayant un index mitotique de 0–4 mitoses/mm² (23,3 %) par rapport à ceux ayant ≥5 mitoses/mm² (14,3 %). Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative (OR = 1,83 ; p = 0,51), ce qui suggère que l'index mitotique, isolément, ne permet pas ici de prédire la dissémination métastatique.

En revanche, dans la série de Vita *et al.* [237], la tendance est inversée : les patients avec un index ≥5 mitoses/mm² présentent plus fréquemment des métastases à distance (28,9 % contre 17,1 %), mais là encore, la différence reste non significative (OR = 0,51 ; p = 0,28).

Ces résultats mettent en évidence des tendances divergentes entre les deux séries, sans atteinte du seuil de significativité dans aucun des cas. Cela suggère que l'index mitotique, pris seul, n'est pas un facteur pronostique robuste et que son interprétation doit être intégrée à d'autres paramètres histopronostiques dans l'évaluation du risque métastatique.

V.38 Répartition selon le statut BRAF V600E

Tableau 79: Statut BRAFV600E des dans différentes séries.

Séries	Pays	Mutation	Nombre de cas	Techniques	BRAF V 600E +
Notre série	Algérie	BRAF V 600E +	45	IHC	66,7%
G V Long <i>et al.</i> [174] (2011)	Australie	BRAF V 600E +	197	Séquençage	35,5%
G V Long <i>et al.</i> [169] (2013)	Australie	BRAF V 600E +	100	IHC	38,14%
				Séquençage	39,17%
J S S Inumaru <i>et al.</i> [243]	Brésil	BRAF V 600E +	77	Séquençage	70,1%
Oyama <i>et al.</i> [244]	Japon	BRAF V 600E +	37	Séquençage	67,6%
WO Greaves <i>et al.</i> [245]	USA	BRAF V 600E +	1112	Séquençage	35,9%
O. Dudin <i>et al.</i> [246]	Ukraine	BRAF	299	RT-PCR	56,5%
L D Gutiérrez-Castañeda <i>et al.</i> [247]	Meta analyse	BRAF	32 études (6299)	Multiples Techniques	38,5%
Yakout <i>et al.</i> [248]	Egypte	BRAFV600E	29	IHC	58,6%
A.Thiel <i>et al.</i> [249]	Finlande	BRAF V 600E+	102	IHC	42,15%
				Séquençage	40,2%

La mutation *BRAF* V600E représente un biomarqueur majeur dans le mélanome cutané, en raison de son rôle dans l'activation constitutive de la voie MAPK et de son implication directe dans les thérapies ciblées. Dans notre série algérienne, cette mutation a été recherchée chez 45 patients atteints de mélanome cutané, par immunohistochimie. Une positivité a été retrouvée dans 66,7 % des cas (30/45), un taux relativement élevé par rapport à plusieurs séries internationales.

Afin de mieux situer cette fréquence, une comparaison a été réalisée avec des études internationales ciblant spécifiquement la mutation *BRAF* V600E, à l'exclusion des autres variantes. Cela permet une évaluation rigoureuse et homogène des données.

Dans l'étude de Thiel *et al.* en Finlande [249] sur 102 cas analysés, la mutation a été détectée dans 43 cas (42,15 %) par immunohistochimie, et dans 41 cas (40,2 %) par séquençage, montrant une bonne concordance entre les deux méthodes, avec une légère supériorité de l'IHC.

À l'inverse, l'étude australienne de Long *et al.* (2013) [169] a rapporté, sur un échantillon de 97 cas, 37 cas (38,14 %) positifs par IHC, contre 38 cas (39,17 %) détectés par séquençage. Cette légère supériorité du séquençage dans cette série contraste avec les résultats de Thiel *et al.* [249] et illustre que la performance diagnostique peut varier selon le contexte technique et biologique.

D'autres études ont rapporté des taux variables : Inumaru *et al.* (Brésil) [243] ont retrouvé 70,1 % de mutations *BRAF* V600E (77/110), et Oyama *et al.* (japon) [244] 67,6 % (37/55), toutes deux par séquençage.

Par ailleurs, une étude égyptienne conduite par Yakout *et al.* [248], portant sur 29 cas de mélanome analysés par immunohistochimie, a retrouvé une positivité *BRAF* V600E dans 58,6 % des cas. Ce taux, relativement élevé, se rapproche de celui observé dans notre série algérienne (66,7 %), et renforce l'hypothèse de variations géographiques et ethniques influençant la fréquence de cette mutation dans les populations d'Afrique du Nord.

En revanche, Greaves *et al.* (USA) [245] ont rapporté un taux de 35 % sur une large cohorte (1112 cas). Enfin, Long *et al.* (Australie 2011) [174] ont retrouvé 35,5 % de *BRAF* V600E (197/218).

La méta-analyse de Gutiérrez-Castañeda *et al.* [247], portant sur 32 études regroupant 6299 cas, a estimé la prévalence globale de cette mutation à 38,5 %, toutes techniques confondues.

Notre série se distingue par une forte prévalence de la mutation *BRAF* V600E (66,7 %), détectée exclusivement par IHC. Bien que le mélanome SSM, classiquement associé à cette mutation, ne représente que 15,4 % des cas, cette fréquence élevée pourrait s'expliquer par d'autres facteurs.

D'une part, l'immunohistochimie est une méthode fiable et validée pour la détection de *BRAF* V600E, avec une excellente concordance avec les techniques moléculaires de

référence, notamment lorsqu'elle est réalisée avec des clones spécifiques comme VE1[168]. Son utilisation dans notre série confère donc une grande valeur aux résultats observés.

D'autre part, cette prévalence élevée pourrait refléter des caractéristiques génétiques ou ethniques propres à notre population.

En conclusion, ces données mettent en évidence l'importance de connaître le statut mutationnel *BRAF* chez les patients atteints de mélanome, tant pour la compréhension des mécanismes tumoraux que pour l'accès aux thérapies ciblées par inhibiteurs de BRAF/MEK.

V.39 Répartition des sous types histologiques selon le statut BRAF

Tableau 80: Répartition des types histologique selon le statut BRAF .

Sous type Histologique	Notre série	Si <i>et al.</i> Chine [250]	Yamazaki <i>et al.</i> Japon [251]	Oyama <i>et al.</i> japon[244]
Nombre de cas	45	432	80	63
LM	50%	18,2%	20%	
SSM	80%	57,1%	64,7%	70,6%
MAL	63,15%	15,5%	18,8%	65%
MN	81,81%	NP	50	

L'analyse de la mutation *BRAF* V600E selon les sous-types histologiques dans notre série a montré des fréquences globalement élevées, en comparaison avec plusieurs études asiatiques. La mutation a été recherchée uniquement par technique d'immunohistochimie dans notre étude, tandis que les autres auteurs ont utilisé majoritairement des techniques de séquençage.

Dans notre série, la mutation *BRAF* V600E a été retrouvée dans 50 % des cas de lentigo malin, un taux nettement supérieur à celui rapporté par Si *et al.*(Chine)[250] et Yamazaki *et al.*(Japon) [251]. Ce sous-type est généralement peu associé à cette mutation, ce qui rend notre observation particulièrement intéressante.

Pour le mélanome SSM, nous avons observé une fréquence de 80 %, ce qui rejoint les données classiques de la littérature sur l'association fréquente de ce sous-type avec la

mutation *BRAF* V600E. Ce taux est toutefois supérieur à ceux rapportés par Yamazaki *et al.* [251], Oyama *et al.* (Japon) [244] et Si *et al.* [250]

Concernant le mélanome acro-lentigineux, 63,15 % des cas étaient porteurs de la mutation dans notre étude, ce qui contraste fortement avec les résultats des études de Su et Yamazaki *et al.* [251]. Seule l'étude d'Oyama *et al.* [244] rapporte un taux similaire de 65 %.

Enfin, pour le mélanome nodulaire, une mutation *BRAF* V600E a été détectée dans 81,81 % des cas de notre série, contre seulement 50 % dans l'étude de Yamazaki *et al.* [251].

Ces écarts peuvent être en partie attribués aux méthodes de détection utilisées. L'immunohistochimie, méthode utilisée dans notre étude, est reconnue pour sa spécificité élevée vis-à-vis de la mutation V600E. Elle peut être plus sensible dans certains contextes que le séquençage, surtout lorsque la charge tumorale est faible ou que l'ADN est dégradé. À ce titre, les études de Thiel *et al.* [249] et de Long *et al.* [169] ont montré que l'immunohistochimie pouvait détecter des cas positifs non identifiés par le séquençage, et inversement.

En conclusion, notre étude met en évidence des fréquences élevées de la mutation *BRAF* V600E dans plusieurs sous-types histologiques, notamment les formes nodulaires et acrolentigineuses. Ces résultats pourraient refléter à la fois des particularités génétiques ou environnementales de notre population et les performances de la méthode utilisée. Ils soulignent l'intérêt de l'immunohistochimie comme outil fiable de dépistage en routine.

V.40 Relation entre le statut BRAFV600E et les métastases ganglionnaires

Tableau 81: Relation statut BRAFV600E et métastases ganglionnaires.

Métastases ganglionnaires	Notre étude		Libra <i>et al.</i> Italie [252]	
	BRAFV600E+	BRAFV600E-	BRAFV600E+	BRAFV600E-
Métastases ganglionnaires+	8	6	6	1
Métastases Ganglionnaires-	22	9	16	12

L'analyse statistique ne met pas en évidence d'association significative entre le statut mutationnel *BRAF* V600E et la présence de métastases ganglionnaires, que ce soit dans notre série ($p = 0,497$) ou dans celle de Libra *et al.* ($p = 0,220$) [252]. Dans notre cohorte,

l'odds ratio suggère même une légère diminution du risque ganglionnaire chez les patients mutés (OR = 0,55), tandis que l'étude italienne observait une tendance inverse (OR = 4,50), bien que non significative. Ces divergences peuvent s'expliquer par des effectifs réduits, des méthodes de détection différentes ou des particularités des populations étudiées.

Ces observations concordent avec certaines données de la littérature suggérant que la mutation *BRAF*, bien qu'importante sur le plan thérapeutique, n'est pas un facteur prédictif fiable de la dissémination ganglionnaire [174]. Il a en effet été montré que la présence d'une mutation *BRAF* n'influence pas la durée de l'intervalle libre de maladie entre le diagnostic du mélanome primitif et la survenue de métastases à distance. En revanche, cette mutation pourrait avoir un impact sur la survie globale après l'apparition des métastases, ce qui justifie son intérêt principalement dans une optique de stratification thérapeutique.

V.41 Relation entre le statut BRAFV600E et les métastases à distance

Tableau 82: Relation statut BRAFV600E et métastases à distance.

Métastases à distance	Notre étude		Libra <i>et al.</i> Italie [252]	
	BRAFV600E +	BRAFV600E- +	BRAFV600E+ -	BRAFV600E- -
Métastases à distance+	8	4	1	4
Métastases à distance-	22	11	21	9

Dans notre série, aucune association n'a été retrouvée entre la mutation *BRAF* V600E et la survenue de métastases à distance ($p = 1,000$; OR = 1,00), indiquant une absence totale de lien statistique ou de tendance.

Dans l'étude de Libra *et al.*, bien qu'aucune significativité statistique stricte ne soit atteinte ($p = 0,052$), une tendance inverse est observée : les patients non mutés sont proportionnellement plus nombreux à développer des métastases à distance. L'odds ratio (OR = 0,11) suggère un risque bien plus faible chez les patients porteurs de la mutation *BRAF* V600E, mais cette tendance reste à interpréter avec prudence, compte tenu des effectifs réduits.

Nos résultats ne mettent en évidence aucune association entre la mutation *BRAF* V600E et la présence de métastases à distance. Ce constat est en accord avec certaines publications qui suggèrent que, si la mutation *BRAF* a une valeur déterminante sur le plan thérapeutique, elle n'apparaît pas comme un facteur prédictif fiable de dissémination métastatique à distance. Dans la série de Libra *et al.*, une tendance inverse a été observée (moins de métastases à distance chez les patients mutés), mais sans atteindre le seuil de significativité. Ces données confirment que la mutation *BRAF* doit être envisagée avant tout comme un biomarqueur de ciblage thérapeutique, et non comme un marqueur pronostique de dissémination systémique.

V.42 Répartition des mélanomes selon le statut c-kit (CD117)

Tableau 83: Répartition des cas selon le statut c-kit..

Séries		Nombre de cas	c-kit (CD117)+
Notre série		63	69,8%
A.Radu <i>et al.</i> (Roumanie)	[253]	45	65,7%
L D Gutiérrez-Castañeda <i>et al.</i> (Meta analyse 32 études)	[247]	6299	10 %
Oyama <i>et al.</i> (Japon)	[244]	63	24%

Dans notre étude, l'expression de c-kit (CD117) a été détectée dans 69,8 % des cas, un taux similaire à celui rapporté par Radu *et al.* [253], mais nettement supérieur aux données de la méta-analyse de Gutiérrez-Castañeda *et al.* [247] et aux résultats japonais d'Oyama *et al.* [244] . Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette disparité. D'abord, des facteurs méthodologiques, notamment l'utilisation de l'immunohistochimie, méthode employée dans notre série, qui pourrait conduire à une surestimation de la positivité par rapport aux techniques moléculaires (PCR, NGS), plus rigoureuses.

Ensuite, la répartition des sous-types histologiques dans notre cohorte, largement dominée par les mélanomes acrolentigineux, est un facteur important, ce sous-type étant classiquement associé à une forte expression de c-kit [11,12]. Des facteurs ethniques et géographiques pourraient également contribuer à cette variabilité [254].

En parallèle, l'expression protéique de c-kit, détectée dans 91 % des mélanomes muqueux et jusqu'à 84 % des mélanomes cutanés dans certaines séries (Satzger *et al.*, 2008 [194], Curtin *et al.*, 2006 [255] Giehl *et al.*, 2007 [256]), n'est pas systématiquement corrélée au statut mutationnel du gène (Curtin *et al.* [12] Gong *et al.*[257] ; Ni *et al.*2011

[258]). Cette dissociation entre expression protéique et mutation a également été décrite dans les mélanomes Ano rectaux, où Antonescu *et al.* [259] ont observé une forte expression de CD117 dans certaines tumeurs, indépendamment de la présence d'une mutation de c-kit.

Ce constat souligne la nécessité de confirmer les résultats d'immunohistochimie par une analyse moléculaire, particulièrement pour distinguer une simple surexpression d'une mutation activatrice, donnée essentielle pour envisager une thérapie ciblée par inhibiteurs de tyrosine kinase. En conclusion, la fréquence élevée de c-kit + observée dans notre série reflète probablement une combinaison de facteurs méthodologiques, populationnels et histologiques, soulignant l'importance de standardiser les techniques de détection tout en prenant en compte les particularités ethniques et géographiques des patients étudiés.

V.43 Répartition des sous types du mélanome cutané selon le statut c-kit

Tableau 84: Répartition des types histopathologiques selon le statut c-kit:

Sous type histologique	Notre série	Radu[253]	Curtin [255]	Oyama Japon [244]
Nombre de cas	63	45	64	63
Lentigo malin	75%	100%	28%	Non précisé
Mélanome à extension superficielle SSM	60%	80%	0%	11,7%
Mélanome acro-lentigineux	72,41%	100%	36%	15%
Mélanome nodulaire	62,5%	30%	Non précisé	Non précisé

Notre série et celle de Radu[253] montrent une forte proportion de lentigo malin et de mélanome acro-lentigineux, sous-types typiques des mélanomes survenant sur peau chronique photo-exposée ou zones acrales.

Le mélanome nodulaire est plus fréquent dans notre série (62,5 %) que chez Radu *et al.* (30 %) [253], ce qui pourrait refléter une agressivité tumorale plus marquée.

Curtin *et al.* [255] utilise une approche combinée PCR + immunohistochimie, permettant une détection à la fois des mutations (*BRAF*, *NRAS*, *KIT*) et de leur expression protéique, ce qui est plus complet que l'immunohistochimie seule (Notre série et celle de Radu *et al.* [253]).

Oyama *et al.* [244] utilise uniquement la PCR, utile pour identifier les mutations, mais sans évaluer l'expression des protéines.

L'association immunohistochimie et PCR est la méthode la plus pertinente pour une caractérisation complète des mélanomes, essentielle pour adapter les traitements ciblés.

V.44 Relation entre statut c-kit et métastases ganglionnaires

Figure 72: Relation entre statut c-kit et métastases ganglionnaires.

Métastases ganglionnaires	Notre série		Ren <i>et al.</i> [260]	
	c-kit +	c-kit -	c-kit +	c-kit -
Métastases ganglionnaires +	11	6	7	64
Métastases ganglionnaires -	33	13	27	263

Dans notre série, l'expression de c-kit était associée à une fréquence légèrement plus faible de métastases ganglionnaires, mais cette différence n'a pas atteint le seuil de significativité statistique ($p = 0,59$). De manière concordante, les données rapportées par Ren *et al.* [259], sur une large cohorte de 361 patients atteints de mélanome cutané, n'ont pas mis en évidence d'association significative entre l'expression de c-KIT et la présence de métastases ganglionnaires ($p = 0,82$).

Cette analyse comparative souligne l'absence d'un lien statistiquement robuste entre l'expression de c-kit et la dissémination ganglionnaire, et suggère que ce marqueur ne constitue pas un facteur prédictif pertinent de dissémination régionale dans le mélanome cutané.

V.45 Relation entre statut c-kit et métastases à distance

Figure 73: Relation entre statut c-kit et métastases à distance.

Métastases à distance	Notre étude		Radu <i>et al.</i> [253]		Aslani <i>et al.</i> [261]	
	c-kit+	c-kit-	c-kit+	c-kit-	c-kit+	c-kit-
Métastases à distance+	10	7	5	5	8	8
Métastases à distance-	34	12	23	12	8	16

Dans notre série, les métastases à distance ont été retrouvées chez 22,7 % des patients présentant une expression de c-kit (10 cas sur 44), contre 36,8 % chez les patients c-kit négatifs (7 cas sur 19). Dans l'étude de Radu *et al.*, ces proportions étaient respectivement de 17,9 % (5/28) chez les c-kit positifs et de 29,4 % (5/17) chez les c-kit négatifs [253]. Enfin, dans la série rapportée par Aslani *et al.* [261], les fréquences étaient identiques dans les deux groupes, atteignant 50 % aussi bien chez les patients c-kit positifs que négatifs (8 cas sur 16 dans chaque sous-groupe).

L'analyse statistique à l'aide du test exact de Fisher n'a mis en évidence aucune association significative entre le statut c-kit et la survenue de métastases à distance dans les trois cohortes considérées ($p = 0,35$ dans notre étude ; $p = 0,47$ pour Radu *et al.* ; $p = 0,34$ pour Aslani *et al.*) [253,261]. L'uniformité de ces résultats suggère que l'expression de c-kit ne constitue pas un facteur prédictif pertinent de dissémination métastatique à distance dans le mélanome cutané.

Ces observations rejoignent les conclusions de plusieurs travaux antérieurs, qui n'ont pas mis en évidence de lien constant entre l'activation de la voie c-kit et la progression métastatique, sauf dans certains sous-types particuliers tels que les mélanomes muqueux ou acraux, où les mutations de c-kit sont plus fréquemment observées (Curtin *et al.*, 2006 ; Satzger *et al.*, 2008) [12,194]. Dans ce contexte, l'expression de c-kit pourrait refléter un profil de différenciation mélanocytaire, sans nécessairement traduire un comportement tumoral agressif.

Ces résultats mettent ainsi en évidence les limites du c-kit en tant que biomarqueur pronostique isolé. Ils soulignent l'intérêt d'approches combinées intégrant les données histopathologiques, moléculaires et immunologiques pour une stratification plus fine des patients. L'identification et l'intégration de biomarqueurs complémentaires, tels que l'expression de PD-L1, la densité des lymphocytes intra tumoraux (TILs) ou encore la détection d'ADN tumoral circulant (ctDNA), pourraient contribuer à améliorer la prédiction du risque métastatique et à orienter plus efficacement les stratégies thérapeutiques, notamment en contexte avancé ou métastatique.

V.46 Association entre statut BRAF V600E et c-kit

Dans notre série, nous avons observé une positivité conjointe de c-kit et de BRAF V600E dans un nombre significatif de cas. Parmi les 43 prélèvements étudiés, 22 mélanomes BRAF

V600E positifs exprimaient également c-kit, soit près de 79% des cas BRAF V600E+. À l'inverse, seulement 6 des 15 mélanomes BRAF négatifs étaient positifs pour c-kit. Cette distribution aboutit à une association statistiquement significative, avec une p-value de 0,028 et un odds ratio (OR) de 5,5, accompagné d'un intervalle de confiance à 95% : [1,39 – 21,68].

Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence, car il est fortement influencé par la méthode de détection employée. En effet, la positivité de c-kit a été évaluée par immunohistochimie (IHC), une technique connue pour sa sensibilité élevée, mais qui peut parfois conduire à une surestimation de la positivité réelle, en particulier lorsqu'aucune confirmation par une méthode moléculaire (PCR ou NGS) n'est réalisée. Plusieurs études ont souligné cette limite méthodologique. Par exemple, Curtin *et al.* [12] ont montré que la simple expression de c-kit détectée en IHC n'était pas systématiquement associée à une mutation ou une amplification du gène c-kit, ce qui suggère qu'une surexpression protéique peut être secondaire à des mécanismes épigénétiques ou à une régulation post-transcriptionnelle indépendante de l'altération génomique.

L'impact de la technique IHC est d'autant plus important dans notre série, qui repose sur une population enrichie en mélanomes acrolentigineux, un sous-type reconnu pour exprimer fréquemment c-kit, même en l'absence de mutation [11]. Cette situation contraste avec les mélanomes non-CSD, où la mutation *BRAF* V600E est largement prédominante, souvent en l'absence d'expression de c-kit.

Ainsi, la co-positivité c-kit /BRAF V600E observée pourrait refléter, au moins en partie, une réactivité croisée ou une surestimation liée à la technique immunohistochimique, plutôt qu'une réelle association biologique entre ces deux altérations. Ce biais potentiel souligne l'importance de combiner plusieurs approches, en intégrant systématiquement une confirmation moléculaire lorsqu'une décision thérapeutique ciblée est envisagée, notamment en vue d'un traitement par inhibiteurs de BRAF ou de c-kit.

En conclusion, nos résultats mettent en évidence une fréquence élevée de positivité conjointe c-kit /BRAF V600E, mais cette observation pourrait être partiellement influencée par la méthodologie employée. Cette constatation renforce la nécessité de standardiser les méthodes de détection et de privilégier une approche multimodale, combinant immunohistochimie et biologie moléculaire, pour une interprétation optimale des profils mutationnels et phénotypiques du mélanome.

V.47 Analyse multivariée des facteurs histopathologiques associés aux mutations *BRAF* V600E et c-kit

Dans notre série, la mutation *BRAF* V600E a montré une association significative avec une faible épaisseur tumorale (Breslow = 0 mm), ce qui concorde avec plusieurs études de la littérature dont celle de Thomas *et al.* [262], celle de Devitt *et al.* [263] et celle de Adler *et al.* [264]. En effet, il est bien documenté que les mélanomes *BRAF* mutés surviennent plus fréquemment à un stade précoce, avec une épaisseur plus faible par rapport aux mélanomes *BRAF* sauvages.

L'absence d'engainements péri-tumoraux dans les mélanomes *BRAF* mutés, observée dans notre série ($p = 0,04$), est moins documentée dans la littérature. Cependant, cette donnée pourrait s'expliquer par le caractère plus superficiel des tumeurs *BRAF* V600E+, réduisant le risque d'extension péri nerveuse qui est généralement observée dans les tumeurs épaisses ou ulcérées [174].

La relation entre la mutation c-kit et l'index mitotique demeure un sujet de controverse en fonction des études analysées. Nos résultats ont montré une association significative entre la mutation c-kit et un faible index mitotique ($p = 0,004$), suggérant que les mélanomes porteurs de cette mutation ont tendance à présenter un taux mitotique plus bas. Ce constat pourrait indiquer un profil tumoral moins prolifératif ou une évolution différente des tumeurs c-kit mutées dans notre cohorte.

Toutefois, une méta-analyse réalisée par Gong *et al.* [257] a rapporté des résultats contradictoires. Leur analyse, basée sur un large ensemble de données, a trouvé une absence totale d'association entre la mutation c-kit et le taux mitotique ($p = 1.0$, test du χ^2). Cela signifie que, selon cette méta-analyse, la présence ou l'absence de la mutation c-kit ne semble pas influencer significativement l'activité mitotique des cellules tumorales.

L'association entre les mélanomes c-kit mutés et une infiltration lymphocytaire intra-tumorale de type non brisk ($p = 0,012$) suggère un microenvironnement immunitaire particulier, caractérisé par une réponse immunitaire moins efficace. Ce profil est particulièrement marqué dans le mélanome acrolentigineux, sous-type où la mutation c-kit est la plus fréquente.

L'étude de Castaneda *et al.* [265] renforce cette observation en montrant que les mélanomes acrolentigineux avec un faible infiltrat lymphocytaire (TILs non brisk ou absents) sont associés à une épaisseur tumorale plus importante, une ulcération plus fréquente et un stade

clinique plus avancé. Ces caractéristiques traduisent un comportement agressif, souvent observé dans les mélanomes c-kit mutés.

Ainsi, nos résultats et ceux de la littérature suggèrent que les mélanomes c-kit mutés, en particulier acrolentigineux, évoluent dans un microenvironnement moins propice à une réponse immunitaire efficace, favorisant leur agressivité clinique. Cette relation souligne l'intérêt d'explorer les interactions entre mutations oncogéniques et réponse immunitaire pour optimiser la prise en charge thérapeutique, notamment en immunothérapie.

En revanche, comme dans la majorité des publications, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre BRAF ou c-kit et la présence d'emboles, d'ulcération, ou de métastases ganglionnaires Shinozaki M *et al.*, 2004 [266] . Les résultats concernant les métastases à distance pour c-kit ($p = 0,07$, tendance) nécessitent confirmation sur une cohorte plus large.

Malgré l'intérêt des résultats obtenus et leur concordance partielle avec les données internationales, certains éléments doivent être interprétés avec précaution. Comme toute étude rétrospective, notre travail comporte des biais méthodologiques et des contraintes techniques susceptibles d'avoir influencé les analyses. Il convient donc de présenter les principales limites de cette étude.

V.48 Limites de l'étude

Comme toute étude rétrospective, notre travail présente plusieurs limites qu'il convient de prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Premièrement, la taille relativement réduite de l'échantillon (90 patients) constitue une contrainte importante, limitant la puissance statistique des analyses comparatives. Ce nombre s'explique à la fois par la faible incidence du mélanome cutané dans notre contexte géographique, et par la sélection des cas disposant d'un matériel exploitable.

De plus, la nature rétrospective de l'étude implique une dépendance aux données disponibles dans les comptes rendus anatomopathologiques et les dossiers médicaux. L'absence de certaines informations cliniques (antécédents, durée d'évolution, phototype, statut immunitaire) a restreint l'analyse de facteurs potentiellement pertinents.

Certains blocs ont été récupérés directement par les patients ou transférés vers d'autres établissements, ou bien ne contenaient plus suffisamment de matériel résiduel, ce qui a limité la possibilité de réaliser des recoupes supplémentaires, entravant ainsi certaines analyses complémentaires, notamment l'étude immunohistochimique ou la relecture nécessaire à l'évaluation précise de certains facteurs histopronostiques.

Sur le plan technique, des difficultés ont été rencontrées dans l'évaluation de l'index mitotique, en particulier sur les lames présentant une pigmentation tumorale intense ou un contingent exclusivement in situ.

Cette forte pigmentation a également compromis la lecture de certaines lames immunohistochimiques, notamment lors de l'utilisation du DAB (chromogène brun), dont la teinte peut se confondre avec la mélanine. Dans ce contexte, l'emploi d'un chromogène de couleur contrastant (rouge), tel que le Fast Red ou l'AEC, aurait été particulièrement utile pour améliorer la lisibilité des marquages. L'absence de tels chromogènes dans notre

laboratoire a ainsi limité la sensibilité d'interprétation immunohistochimique dans les cas fortement pigmentés.

Concernant l'analyse immunohistochimique, bien que l'anticorps anti-NRAS ait été disponible, aucun marquage spécifique n'a été obtenu, et nous ne disposions pas de témoin positif validé pour cette mutation. L'absence totale de contrôle interne ou externe limite la fiabilité des résultats obtenus avec cet anticorps, et empêche toute conclusion quant à l'expression de NRAS dans notre série.

Enfin, l'absence de données de suivi évolutif ne permet pas d'évaluer l'impact des facteurs histologiques ou moléculaires sur la survie globale ou la réponse thérapeutique. Cette limite restreint la portée pronostique des résultats. Une étude prospective incluant un suivi clinique et thérapeutique serait nécessaire pour confirmer ces observations.

Malgré ces limites, cette étude constitue une contribution originale à l'établissement des profils histologiques et moléculaires du mélanome cutané dans notre région, et ouvre des perspectives pour des recherches ultérieures plus approfondies.

VI Conclusion et Perspectives

VI.1 Conclusion

Cette étude a permis d'établir un profil épidémiologique, clinique, histopathologique et moléculaire du mélanome cutané dans notre population, tout en le comparant aux données issues d'autres séries nationale et internationales.

Nos résultats confirment la prédominance du mélanome cutané parmi les différents types de mélanomes, en cohérence avec les travaux de Curtin et Cohn-Cedermark [255,267]. La répartition annuelle des cas entre 2019 et 2023 montre une augmentation notable en 2023, probablement liée à une amélioration des diagnostics et des campagnes de sensibilisation.

Le sexe ratio de 1,72 en faveur des hommes reflète une tendance observée dans plusieurs régions du monde, bien que des différences existent selon les études. L'âge moyen des patients dans notre série (57,95 ans) est similaire à celui d'autres cohortes africaines et européennes, tandis que les populations asiatiques semblent présenter un âge d'apparition légèrement plus avancé.

D'un point de vue topographique, les zones acrales sont la localisation préférentielle du mélanome dans notre cohorte (53,9 %), ce qui s'aligne avec les études africaines et asiatiques. Cette prédominance contraste avec les séries européennes et australiennes, où les mélanomes affectent plus fréquemment le tronc ou le visage.

Sur le plan histologique, le mélanome acro-lentigineux est le sous-type le plus fréquent, suivi du mélanome nodulaire, à l'inverse des séries occidentales où le mélanome à extension superficielle (SSM) domine. Cette distribution pourrait être influencée par des facteurs génétiques et environnementaux propres aux populations étudiées.

Les résultats relatifs à l'épaisseur tumorale et au niveau d'invasion de Clark confirment une proportion élevée de mélanomes diagnostiqués à un stade avancé (> 4 mm dans 54,5 % des cas, niveaux IV et V dans 82 % des cas). Cette situation met en évidence un retard diagnostique important, similaire aux constats faits en Afrique et en Asie, mais en contraste avec les séries européennes qui bénéficient de dépistages précoces.

L'analyse des facteurs histopronostiques a révélé un taux élevé d'ulcération (78,8 %), un marqueur de mauvais pronostic, ainsi qu'une faible présence d'embolies tumorales (23,8 %), comparable aux séries européennes. L'index mitotique élevé observé dans près de 48 % des cas suggère un comportement tumoral agressif, nécessitant une prise en charge rapide et adaptée.

Concernant les altérations moléculaires, notre étude montre un taux élevé de cas BRAF V600E positifs (66,7 %), supérieur aux taux rapportés dans les études occidentales (40-60 %), et proche de certaines séries brésiliennes et ukrainiennes [243,246]. De plus, l'expression de c-kit (CD117) est détectée dans 69,8 % des cas, une fréquence significativement plus élevée que celle rapportée dans la plupart des études occidentales et asiatiques. Ces résultats suggèrent une signature moléculaire propre à notre population, nécessitant une validation par des techniques complémentaires de biologie moléculaire.

Enfin, l'évaluation du microenvironnement tumoral montre une proportion élevée de mélanomes sans infiltration lymphocytaire intra-tumorale (47,6 %), indiquant une réponse immunitaire limitée dans notre population. Cette caractéristique pourrait avoir un impact sur la réponse aux immunothérapies et justifie des investigations supplémentaires.

VI.2 Perspectives

▪ Installation d'une consultation onco-génétique

Est essentielle dans la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané, en particulier pour ceux ayant des antécédents familiaux ou des prédispositions génétiques. Elle permet d'évaluer les risques génétiques, d'adapter les stratégies de dépistage et de définir des traitements personnalisés, tout en offrant un accompagnement psychologique aux patients.

▪ L'intégration plus systématique de la biopsie du ganglion sentinelle dans notre pratique diagnostique

Constitue une perspective importante. Elle permettrait une stadification plus précise, notamment pour les tumeurs d'épaisseur intermédiaire, et contribuerait à une meilleure évaluation pronostique. Son adoption en routine nécessiterait toutefois une coordination pluridisciplinaire renforcée ainsi qu'une formation ciblée des équipes chirurgicales et pathologiques.

▪ Développement de campagnes de vulgarisation

Parallèlement, des campagnes de vulgarisation sont cruciales pour sensibiliser la population à l'importance de la prévention et du dépistage du mélanome. Elles visent à informer sur les comportements à adopter, comme la protection solaire et la surveillance de la peau, afin de prévenir les formes avancées de la maladie. Ces campagnes doivent s'étendre dans les écoles, communautés et à travers les médias pour toucher un large public.

- **Renforcement du contrôle et de l'assurance qualité des produits de protection solaire**

L'assurance qualité des produits cosmétiques, notamment les crèmes solaires, joue également un rôle fondamental. Il est nécessaire de garantir leur efficacité contre les rayons UV à travers des tests rigoureux et des études cliniques. Les produits doivent répondre à des normes strictes pour assurer une protection optimale et durable. Une régulation stricte de leur qualité

- **Renforcement du dépistage précoce et sensibilisation**

Nos résultats mettent en évidence un retard diagnostique important, avec une majorité de mélanomes épais (> 4 mm). Un dépistage précoce, en particulier chez les patients à risque (exposition solaire chronique, antécédents familiaux, phototypes spécifiques), permettrait d'améliorer la prise en charge.

L'intégration de la dermoscopie et de l'intelligence artificielle dans le diagnostic du mélanome pourrait contribuer à une détection plus précoce et plus précise des lésions suspectes.

- **Optimisation de la classification moléculaire des mélanomes**

L'association observée entre les mutations *BRAF* V600E et c-kit dans notre cohorte nécessite une confirmation par des analyses génomiques approfondies. Une étude complémentaire par NGS (Next-Generation Sequencing) permettrait d'identifier d'autres altérations génétiques potentielles influençant la progression tumorale.

Une corrélation entre le profil mutationnel et la réponse aux thérapies ciblées devrait être étudiée afin de mieux stratifier les patients et d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

- **Approfondissement du rôle du microenvironnement tumoral**

L'absence de lymphocytes intra-tumoraux dans près de 50 % des cas suggère une réponse immunitaire faible. L'analyse des marqueurs immunologiques et de l'expression du PD-L1 permettrait de mieux comprendre l'impact de l'immunité sur la progression du mélanome et d'identifier des cibles potentielles pour les immunothérapies.

Une étude plus détaillée des interactions entre les mutations oncogéniques (*BRAF*, c-kit) et le microenvironnement tumoral aiderait à mieux comprendre la biologie du mélanome dans notre population.

- **Évaluation clinique et thérapeutique à long terme**

Une étude de suivi des patients permettra d'analyser l'évolution clinique des mélanomes en fonction de leur profil histopathologique et moléculaire. L'intégration des données de survie et de réponse aux traitements aidera à affiner les stratégies thérapeutiques.

La mise en place d'un registre national du mélanome contribuerait à collecter des données épidémiologiques et pronostiques sur le long terme, afin d'adapter les recommandations locales de prise en charge.

- **Intégration de nouvelles approches thérapeutiques**

Compte tenu du taux élevé de mutations *BRAF* V600E et c-kit, une exploration plus approfondie des thérapies ciblées par inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) et inhibiteurs de c-kit (imatinib, nilotinib) est nécessaire.

L'identification des patients susceptibles de répondre aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-PD1, anti-CTLA4) permettrait d'optimiser les choix thérapeutiques en fonction du profil immunologique du mélanome.

En conclusion, cette étude apporte des données nouvelles et essentielles sur le profil clinique, histopathologique et moléculaire du mélanome cutané dans notre population. Elle met en évidence des particularités épidémiologiques et génétiques qui pourraient influencer les stratégies de prise en charge. L'intégration de techniques diagnostiques avancées, le développement du dépistage précoce et l'optimisation des traitements ciblés et immunothérapeutiques constituent les axes majeurs pour améliorer le pronostic des patients atteints de mélanome.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Wood JM, Jimbow K, Boissy RF, Slominski A, Plonka PM, Slawinski J, et al. What's the use of generating melanin? | EBSCOhost. Vol. 8. 1999 . p. 153.
- [2]. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. févr 2007;445(7130):843-50.
- [3]. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. févr 2020;100(1):1-12.
- [4]. Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus*. 18 mai 2021;13(5):e15087.
- [5]. Ng MF, Simmons JL, Boyle GM. Heterogeneity in Melanoma. *Cancers*. 20 juin 2022;14(12):3030.
- [6]. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-63.
- [7]. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. juin 2016;16(6):345-58.
- [8]. Kiuru M, Tartar DM, Qi L, Chen D, Yu L, Konia T, et al. Improving classification of melanocytic nevi: Association of BRAF V600E expression with distinct histomorphologic features. *J Am Acad Dermatol*. août 2018;79(2):221-9.
- [9]. Muñoz-Couselo E, Adelantado EZ, Ortiz C, García JS, Perez-Garcia J. NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. *OncoTargets and Therapy*. 8 août 2017;10(null):3941-7.
- [10]. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, Chatila WK, Luna A, La KC, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell*. 5 avr 2018;173(2):321-337.e10.
- [11]. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res*. 1 nov 2008;14(21):6821-8.
- [12]. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma. *JCO*. 10 sept 2006;24(26):4340-6.
- [13]. Yeh I. Update on classification of melanocytic tumors and the role of immunohistochemistry and molecular techniques. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 1 juill 2022;39(4):248-56.
- [14]. Capovilla M. Effets secondaires carcinogènes et résistances aux thérapies ciblées anti-BRAF. *Annales de Pathologie*. 1 déc 2013;33(6):375-85.
- [15]. Shannan B, Perego M, Somasundaram R, Herlyn M. Heterogeneity in melanoma. In: Herlyn M, editor. *Melanoma*. Cham: Springer; 2016. p. 1–15. (Cancer Treatment and Research; vol. 167). doi:10.1007/978-3-319-22539-5_1.
- [16]. Mourah S, Lebbé C. Altérations moléculaires dans les mélanomes et thérapies ciblées. *Bull Cancer*. 2014 ;101(7–8) :684–93. doi :10.1684/bdc.2014.2055.
- [17]. Sala M, Saltel F, Marcorelles P, Uguen A. Pathologie moléculaire des mélanomes : applications pratiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. nov 2018;2018(506):34-9.

- [18]. Kim HJ, Kim YH. Molecular Frontiers in Melanoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Advances. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2024;25(5):2984.
- [19]. Kaufman HL, Mehnert JM, éditeurs. *Melanoma*. Cham: Springer; 2016. (Cancer Treatment and Research; vol. 167).
- [20]. Fernandez MF, Choi J, Sosman J. New Approaches to Targeted Therapy in Melanoma. *Cancers*. 17 juin 2023;15(12):3224.
- [21]. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology*. 1 mai 2022;158(5):495-503.
- [22]. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing Incidence of Melanoma Among Young Adults: An Epidemiological Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*. avr 2012;87(4):328.
- [23]. First world meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers. *Arch Dermatol Res*. 1 août 2007;299(5):277-304.
- [24]. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl*. sept 2013;11(2):81-91.
- [25]. Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. Exon Publications. 30 nov 2017;3-22.
- [26]. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
- [27]. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*. 24 sept 2018;20(11):87.
- [28]. Cancer Today. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>.
- [29]. Registre des cancers du Grand Casablanca. Recherche en Cancerologie - IRC.. Disponible sur: <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel/registre-des-cancers-du-grands-casablanca>
- [30]. Damak T, Ben Hassouna J, Hadji A, Chargui R, Ben Dhieb T, Gamoudi A, et al. Mélanome cutané :A propos de 200 cas. *La Tunisie Medicale*. 2014;92(08-09):542.
- [31]. Ibrahim AS, Khaled HM, Mikhail NN, Baraka H, Kamel H. Cancer Incidence in Egypt: Results of the National Population-Based Cancer Registry Program. *Journal of Cancer Epidemiology*. 21 sept 2014;2014:437971.
- [32]. Lakehal A, Amarouche S, Aissaoui B, AFCIL K, KHIRANI B, MEHAZEM S, et al. Rapport Du Registre de Cancer de Constantine: Année 2018. 2021.
- [33]. Lakehal A, S.AFCIL, B.KHIRANI, S.MHAZEM, M.HAMMOUDA, S.KHALFI, et al. Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine; Algérie - Année 2014. 2018.
- [34]. AMAROUCHE S. Registre du cancer de la wilaya de Constantine Rapport de 2019. Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive, CHU Ben Badis de Constantine.; 2019.

- [35]. Registre des cancers de Tlemcen Rapport 2006 - 2010. Laboratoire de Recherche CancerLab – n° 30 Centre Hospitalo-Universitaire Tedjini Damerdjil.
- [36]. K. Meguenni, D. Regagba. Registre des Cancers de Tlemcen Données 2003 -2014. laboratoire de recherche du cancer « cancer lab » université Abubakr Belkaid.
- [37]. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, McWilliams RR, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*. mars 2007;82(3):364-80.
- [38]. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. déc 2014;28(6):1005-11.
- [39]. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):45-60.
- [40]. Wunderlich K, Suppa M, Gandini S, Lipski J, White JM, Del Marmol V. Risk Factors and Innovations in Risk Assessment for Melanoma, Basal Cell Carcinoma, and Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. janv 2024;16(5):1016.
- [41]. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. mai 2001;44(5):755-61.
- [42]. Hammar N, Linnarsjö A, Alfredsson L, Dammström BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Space Environ Med*. janv 2002;73(1):2-7.
- [43]. Mahamat-Saleh Y, Al-Rahmoun M, Severi G, Ghiasvand R, Veierod MB, Caini S, et al. Baseline and lifetime alcohol consumption and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC). *International Journal of Cancer*. 2023;152(3):348-62.
- [44]. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, Cho E. Alcohol Intake and Risk of Incident Melanoma: A Pooled Analysis of Three Prospective Studies in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 déc 2016;25(12):1550-8.
- [45]. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005;104(7):1505-11.
- [46]. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104(9):1962-7.
- [47]. Melanoma: A decision analysis to estimate the effectiveness and cost -effectiveness of screening and an analysis of the relevant epidemiology of the disease - ProQuest. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/e63baefcca1867d82b356e679758d3ba/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>
- [48]. Tarwate M, Benchikhi H, Adarmouch L, Benider A, Amine M, Zamiaty S, et al. Thick cutaneous melanoma: mortality factors and occurrence of metastases. *Pan Afr Med J*. 2014;18:44.
- [49]. Médecine du Maghreb électronique - Archives. Disponible sur: <https://www.santetropicale.com/magelec/fr>.

- [50]. Tropicale AS. Santé Maghreb - Revue de presse. Disponible sur: <https://www.sante-maghreb.com>.
- [51]. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1 nov 2000;25(6):459-63.
- [52]. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *British Journal of Dermatology*. 1 janv 2014;170(1):11-9.
- [53]. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in Dermatology*. 1 janv 2009;27(1):3-9.
- [54]. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. *Australas J Dermatol*. mai 2020;61(2):125-33.
- [55]. Hemo Y, Gutman M, Klausner JM. Anatomic Site of Primary Melanoma Is Associated With Depth of Invasion. *Archives of Surgery*. 1 févr 1999;134(2):148-50.
- [56]. Bellenghi M, Puglisi R, Pontecorvi G, Feo AD, Carè A, Mattia G. Sex and Gender Disparities in Melanoma. *Cancers*. 7 juill 2020;12(7):1819.
- [57]. Shannon CM, Mehta NK, Li H, Nguyen SA, Koochakzadeh S, Elston DM, et al. Anatomic Region of Cutaneous Melanoma Impacts Survival and Clinical Outcomes: A Population-Based Analysis. *Cancers*. 15 févr 2023;15(4):1229.
- [58]. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):485–502. doi:10.1016/S0140-6736(23)01012-4.
- [59]. Bastian bc. the molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual review of pathology*. 2014;9:239.
- [60]. Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol*. avr 2019;247(5):539-51.
- [61]. Zocchi L, Lontano A, Merli M, Dika E, Nagore E, Quaglino P, et al. Familial Melanoma and Susceptibility Genes: A Review of the Most Common Clinical and Dermoscopic Phenotypic Aspect, Associated Malignancies and Practical Tips for Management. *Journal of Clinical Medicine*. 23 août 2021;10(16):3760.
- [62]. Truderung OA, Sagi JC, Semsei AF, Szalai C. Melanoma susceptibility: an update on genetic and epigenetic findings. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 1 janv 2021;12(5):71-89.
- [63]. Marzuka-Alcalá A, Gabree MJ, Tsao H. Melanoma susceptibility genes and risk assessment. *Methods Mol Biol*. 2014;1102:381-93.
- [64]. Hille ETM, van Duijn E, Gruis NA, Rosendaal FR, Bergman W, Vandenbroucke JP. Excess Cancer Mortality in Six Dutch Pedigrees with the Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma Syndrome from 1830 to 1994. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 mai 1998;110(5):788-92.
- [65]. Abdo JF, Sharma A, Sharma R. Role of Heredity in Melanoma Susceptibility: A Primer for the Practicing Surgeon. *Surg Clin North Am*. févr 2020;100(1):13-28.

- [66]. Zheng C, Sarin KY. Unveiling the genetic landscape of hereditary melanoma: From susceptibility to surveillance. *Cancer Treatment and Research Communications*. 1 janv 2024;40:100837.
- [67]. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, Wadt K, Harland M, Choi J, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. *J Natl Cancer Inst*. févr 2015;107(2):dju408.
- [68]. Hugdahl E, Kalvenes MB, Mannelqvist M, Ladstein RG, Akslen LA. Prognostic impact and concordance of TERT promoter mutation and protein expression in matched primary and metastatic cutaneous melanoma. *Br J Cancer*. janv 2018;118(1):98-105.
- [69]. Manganelli M, Guida S, Ferretta A, Pellacani G, Porcelli L, Azzariti A, et al. Behind the Scene: Exploiting MC1R in Skin Cancer Risk and Prevention. *Genes*. 19 juill 2021;12(7):1093.
- [70]. Cui Y, Miao Y, Cao L, Guo L, Cui Y, Yan C, et al. Activation of melanocortin-1 receptor signaling in melanoma cells impairs T cell infiltration to dampen antitumor immunity. *Nat Commun*. 15 sept 2023;14(1):5740.
- [71]. Lee A, Lim J, Lim JS. Emerging roles of MITF as a crucial regulator of immunity. *Exp Mol Med*. févr 2024;56(2):311-8.
- [72]. Hartman ML, Czyz M. MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 30 nov 2014;72(7):1249.
- [73]. Bertolotto C, Lesueur F, Paillerets BB de. MITF : une clé génétique du mélanome et du carcinome rénal ? *Med Sci (Paris)*. 1 mars 2012;28(3):258-61.
- [74]. Eckerle Mize D, Bishop M, Resse E, Sluzevich J. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M, éditeurs. *Cancer Syndromes*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7030/>
- [75]. Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT, Austin MA. Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer*. 15 août 2003;98(4):798-804.
- [76]. Sandru F, Dumitrascu MC, Petca A, Carsote M, Petca RC, Ghemigian A. Melanoma in patients with Li-Fraumeni syndrome (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 24 nov 2021;23(1):75.
- [77]. Nieuwenburg SA, Adan F, Ruijs MWG, Sonke GS, van Leerdam ME, Crijns MB. Cumulative risk of skin cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer*. oct 2020;19(4):347-51.
- [78]. Narod SA, Metcalfe K, Finch A, Chan AW, Armel SR, Aeilts A, et al. The risk of skin cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 13 mai 2024;22:7.
- [79]. Herschorn A. La dermoscopie pour la détection des mélanomes en pratique familiale. *Can Fam Physician*. juill 2012;58(7):e372-8.
- [80]. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *Journal of Osteopathic Medicine*. 1 juin 2019;119(6):380-90.

- [81]. Tran M, Wong LC, Thiruvilangam V, Moir D. Atypical melanoma: clinicopathological features and management in general practice. *Br J Gen Pract.* 28 oct 2022;72(724):545-7.
- [82]. Mourad A, Gniadecki R. Differentiating malignant melanoma from other lesions using dermoscopy. *Canadian Family Physician.* 1 juin 2019;65(6):412-4.
- [83]. Signs of Skin Cancer: ABCDEFG Guidelines. Disponible sur: <https://www.molemap.net.au/skin-cancer/7-signs-you-could-be-missing>
- [84]. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol.* mai 2004;50(5):683-9.
- [85]. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* sept 2008;159(3):669-76.
- [86]. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the «dermoscopy era»: a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol.* avr 2004;150(4):687-92.
- [87]. Rauch L. histologie. 2006^e éd. Edition De Boeck université; 641 p. (De Boeck).
- [88]. Kierszenbaum Abraham L. histologie et biologie cellulaire une introduction à l'anatomie pathologique. 2006^e éd. Espagne: Editions De Boeck université.
- [89]. Noël F, Piérard GE, Delvenne P, Quatresooz P, Humbert P, Piérard-Franchimont C. Immunohistochemical sweat gland profiles. *J Cosmet Dermatol.* 2013 Sep;12(3):179–86. doi:10.1111/jocd.12043.
- [90]. Truzzi F, Marconi A, Pincelli C. Neurotrophins in healthy and diseased skin. *Dermatoendocrinol.* janv 2011;3(1):32-6.
- [91]. McKee's Pathology of the Skin: 9780702069833: Medicine & Health Science Books Disponible sur: <https://www.amazon.com/exec/obidos/ASIN/0702069833/pathologyoutl-20>.
- [92]. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin - PubMed. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12095893/>
- [93]. Cassarino DS, Su A, Robbins BA, Altree-Tacha D, Ra S. SOX10 immunohistochemistry in sweat ductal/glandular neoplasms. *J Cutan Pathol.* juin 2017;44(6):544-7.
- [94]. Latham JA, Redfern CP, Thody AJ, De Kretser TA. Immunohistochemical markers of human sebaceous gland differentiation. *J Histochem Cytochem.* 1989 May;37(5):729–34. doi:10.1177/37.5.2467930.
- [95]. Silva LMA, Hsieh R, Lourenço SV, Valente NYS, Paiva GR, Fernandes JD. Immunostaining study of cytokeratins in human hair follicle development. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 1 mai 2020;95(3):278-82.
- [96]. Malthiery E, Costes-Martineau V, Fauroux MA, Torres JH. A 37 mm Spindle Cell Lipoma on the Floor of the Mouth. *Case Reports in Dentistry.* 4 août 2019;2019:2138928.

- [97]. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway | Archives of Pathology & Laboratory Medicine.
- [98]. Clark W, From L, Bernardino EA, Mihm M. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research*. 1 mars 1969.
- [99]. McGovern VJ, Mihm MC, Bailly C, Booth JC, Clark WH, Cochran AJ, et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*. déc 1973;32(6):1446-57.
- [100]. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 5 août 2023;402(10400):485-502.
- [101]. Drexler K, Drexler H, Karrer S, Landthaler M, Haferkamp S, Zeman F, et al. Degree of Actinic Elastosis Is a Surrogate of Exposure to Chronic Ultraviolet Radiation and Correlates More Strongly with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma than Basal Cell Carcinoma. *Life*. mars 2023;13(3):811.
- [102]. Yeh I, Bastian BC. Melanoma Pathology 2.0 – New Approaches and Classification. *The British journal of dermatology*. 31 mai 2021;185(2):282.
- [103]. Yang TT, Yu S, Ke CLK, Cheng ST. The Genomic Landscape of Melanoma and Its Therapeutic Implications. *Genes*. mai 2023;14(5):1021.
- [104]. Sánchez Yus E, Herrera M, Simón RS, Requena L. But... Was There Ever a Clark Classification of Melanomas? *Actas Dermosifiliogr*. 1 janv 2010;101(1):19-30.
- [105]. Faldetta C, Kaleci S, Chester J, Ruini C, Ciardo S, Manfredini M, et al. Melanoma clinicopathological groups characterized and compared with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 2024;90(2):309-18.
- [106]. Longo C, Pampena R, Moscarella E, Chester J, Starace M, Cinotti E, et al. Dermoscopy of melanoma according to different body sites: Head and neck, trunk, limbs, nail, mucosal and acral. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023;37(9):1718-30.
- [107]. Petronic-Rosic V, Shea CR, Krausz T. Pagetoid melanocytosis: when is it significant? *Pathology*. 1 oct 2004;36(5):435-44.
- [108]. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. juin 2021;156(3):300-21.
- [109]. Clark WH, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol*. juin 1975;2(2):83-103.
- [110]. Xiong M, Charifa A, Chen CSJ. Lentigo Maligna Melanoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482163>.
- [111]. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. déc 1995;33(6):923-36; quiz 937-40.

- [112]. Hernandez L, Frech FS, Mohsin N, Nouri K. Nodular melanoma: a review of pathogenesis, presentation, diagnosis, and treatment. *J Dermatol Skin Sci.* 2021 Dec;3(3):25–30. doi:10.29245/2767-5092/2021/3.1144.
- [113]. Ochoa CE, Joseph RW. Desmoplastic melanoma: a brief review and the efficacy of immunotherapy. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 4 mars 2019; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737140.2019.1574573>.
- [114]. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic Melanoma: A Review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 23 déc 2012;68(5):825.
- [115]. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol.* avr 2013;149(4):413-21.
- [116]. Maher NG, Solinas A, Scolyer RA, Puig S, Pellacani G, Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2017;31(12):2016-24.
- [117]. Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, Klaus BM, Möller P, Horst BA, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Mod Pathol.* avr 2014;27(4):524-34.
- [118]. Kamino H. Spitzoid melanoma. *Clin Dermatol.* 2009;27(6):545-55.
- [119]. Raghavan S, Peternel S, Mully TW, North JP, Pincus LB, LeBoit PE, et al. Spitz Melanoma is a Distinct Subset of Spitzoid Melanoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 3 janv 2020;33(6):1122.
- [120]. Kim HY, Yoon JH, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. A Case of Spitzoid Melanoma. *Annals of Dermatology.* 24 mars 2015;27(2):206.
- [121]. DaCosta Carvalho LA, Aguiar FC, Smalley KSM, Possik PA. Acral melanoma: new insights into the immune and genomic landscape. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1223376. doi:10.3389/fmed.2023.1223376. PMID: 37913653; PMCID: PMC10637990.
- [122]. Hall KH, Rapini RP. Acral Lentiginous Melanoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jul 24 [cité 2025 juin 19]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559113/>
- [123]. Wang M, Fukushima S, Sheen YS, Ramelyte E, Cruz-Pacheco N, Shi C, et al. The genetic evolution of acral melanoma. *Nat Commun.* 2024 Jul 21;15:6146. doi:10.1038/s41467-024-41934-4.
- [124]. Sergi MC, Filoni E, Triggiano G, Cazzato G, Internò V, Porta C, et al. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *Current Oncology Reports.* 29 sept 2023;25(11):1247.
- [125]. Williams MD. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Mucosal Melanomas. *Head and Neck Pathology.* 28 févr 2017;11(1):110.
- [126]. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *The British Journal of Dermatology.* 4 avr 2017;176(5):1131.

- [127]. Belysheva TS, Vishnevskaya YV, Nasedkina TV, Emelyanova MA, Abramov IS, Orlova KV, et al. Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports. *Diagnostic Pathology*. 19 févr 2019;14:21.
- [128]. WHO Classification of Tumours Online. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int>.
- [129]. Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol*. nov 2009;16(6):365-82.
- [130]. Mélanome naevus bleu : causes, symptômes et traitement. Disponible sur: <https://www.medicoverhospitals.in/fr/diseases/blue-nevus-melanoma/>
- [131]. Agharb FZ, Meziane M, Mernissi FZ. Tumeur noire du mamelon: intÃ©rÃ©t de la dermoscopie. *PAMJ Clinical Medicine*. 6 janv 2020;2(3).
- [132]. Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan D, Patel KP, Mehrotra M, et al. Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. *Mod Pathol*. 2014 Nov;27(11):1468–78. doi:10.1038/modpathol.2014.62.
- [133]. Toledo-Pastrana T, Rodríguez Pérez I, Eguino Gorrochategui P. Malignant blue nevus: a challenge for dermatologists and dermatopathologists. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2017;108(6):e43–6. doi:10.1016/j.adengl.2017.02.028.
- [134]. Requena C, Traves V, Ferrandis E, Antón Almero M, García-Casado Z, Manrique-Silva E, et al. Melanoma Arising in Plaque-Type Blue Nevus and Dermal Melanocytosis: Diagnostic and Prognostic Value of *BAP1*. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 juill 2023;114(7):T636-41.
- [135]. Griewank KG, Müller H, Jakkett LA, Emberger M, Möller I, van de Nes JA, et al. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Mod Pathol*. 2017 Jul;30(7):928–39. doi:10.1038/modpathol.2017.23.
- [136]. Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E, Basaran Y. Nodular melanoma presenting with rapid progression and widespread metastases: a case report. *J Med Case Rep*. 2009 Feb 6;3:50. doi:10.1186/1752-1947-3-50.
- [137]. Coroiu A, Moran C, Davine JA, Brophy K, Bergeron C, Tsao H, et al. Patient-identified early clinical warning signs of nodular melanoma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2021 Apr 7;21:371. doi:10.1186/s12885-021-08072-4.
- [138]. Colombino M, Casula M, Paliogiannis P, Manca A, Sini MC, Pisano M, et al. Heterogeneous pathogenesis of melanoma: BRAF mutations and beyond. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 sept 2024;201:104435.
- [139]. Ivan D, Prieto VG. An update on reporting histopathologic prognostic factors in melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Jul;135(7):825–9. doi:10.5858/2010-0229-RAR.1.
- [140]. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update - Italian Journal of Dermatology and Venereology 2021 June;156(3):300-21 - Minerva Medica - Journals.
- [141]. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Jun;156(3):300–21. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3.

- [142]. Timis T, Bergthorsson JT, Greiff V, Cenariu M, Cenariu D. Pathology and molecular biology of melanoma. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Jun 30;45(7):5575–97. doi:10.3390/cimb45070352.
- [143]. Weedon D. Lentigines, nevi, and melanomas. In: Weedon D, editor. *Skin Pathology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 683–739. doi:10.1016/B978-0-7020-3485-5.00033-4.
- [144]. Wilson ML. Histopathologic and molecular diagnosis of melanoma. *Clin Plast Surg.* 2021 Oct;48(4):587–98. doi:10.1016/j.cps.2021.05.003.
- [145]. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 2009 Jan–Feb;27(1):53–74. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.09.006.
- [146]. Piris A, Mihm MC Jr. Progress in melanoma histopathology and diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Jun;23(3):467–80, viii. doi:10.1016/j.hoc.2009.03.012.
- [147]. Mihm MC, Mulé JJ. Reflections on the Histopathology of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma and the Host Immune Response. *Cancer Immunol Res.* 1 août 2015;3(8):827-35.
- [148]. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology.* févr 2016;48(2):177-87.
- [149]. Urso C. Are growth phases exclusive to cutaneous melanoma? *Journal of Clinical Pathology.* mai 2004;57(5):560.
- [150]. Guerry D, Synnestvedt M, Elder DE, Schultz D. Lessons from Tumor Progression: The Invasive Radial Growth Phase of Melanoma Is Common, Incapable of Metastasis, and Indolent. *Journal of Investigative Dermatology.* 1 mars 1993;100(3, Supplement):S342-5.
- [151]. Pinkham MB, Herschtal A, Hong AM, Chua MST, Scolyer RA, Cumming S, et al. Randomized Trial of Postoperative Radiation Therapy After Wide Excision of Neurotropic Melanoma of the Head and Neck (RTN2 Trial 01.09). *Annals of Surgical Oncology.* 8 juin 2024;31(9):6088.
- [152]. Cartron AM, Aldana PC, Khachemoune A. Reporting regression with melanoma in situ: reappraisal of a potential paradox. *Arch Dermatol Res.* 1 mars 2021;313(2):65-9.
- [153]. Kaley J, Patterson JW, Chokoeva AA, Lotti T, Wollina U, Tchernev G. Are microscopic satellites in melanoma indicative of lymphovascular invasion? A preliminary case study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1 Suppl):65-8.
- [154]. Niebling MG, Haydu LE, Lo SN, Rawson RV, Lamboo LGE, Stollman JT, et al. The prognostic significance of microsatellites in cutaneous melanoma. *Modern Pathology.* 1 juill 2020;33(7):1369-79.
- [155]. Rhodin KE, Fimbres DP, Burner DN, Hollander S, O'Connor MH, Beasley GM. Melanoma lymph node metastases – moving beyond quantity in clinical trial design and contemporary practice. *Frontiers in Oncology.* 14 oct 2022;12:1021057.
- [156]. Faries MB, Han D, Reintgen M, Kerivan L, Reintgen D, Caracò C. Lymph node metastasis in melanoma: a debate on the significance of nodal metastases, conditional survival analysis and clinical trials. *Clin Exp Metastasis.* 2018 May;35(5–6):431–42. doi:10.1007/s10585-018-9898-6.

- [157]. Maurichi A, Barretta F, Patuzzo R, Miceli R, Gallino G, Mattavelli I, et al. Survival in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma With Extranodal Extension. *J Natl Compr Canc Netw*. 26 juill 2021;19(10):1165-73.
- [158]. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. juill 2024;22(5):290-8.
- [159]. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
- [160]. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 13 juin 2020;395(10240):1835-44.
- [161]. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2017;18(4):435-45.
- [162]. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3182-90.
- [163]. Na B, Shah SR, Vasudevan HN. Past, Present, and Future Therapeutic Strategies for NF-1-Associated Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(6):706-13.
- [164]. Klobuch S, Seijkens TTP, Schumacher TN, Haanen JBAG. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy for patients with advanced-stage melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. mars 2024;21(3):173-84.
- [165]. Skin Excision | Gross Pathology Manual. <https://voices.uchicago.edu/grosspathology/skin/skin-excision/>.
- [166]. Westra WH, Hruban RH, Phelps TH, Isacson C. *Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide*. Springer Science & Business Media; 2007. 260 p.
- [167]. Tadiparthi S, Panchani S, Iqbal A. Biopsy for Malignant Melanoma – Are We Following the Guidelines? *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. mai 2008;90(4):322.
- [168]. Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G, et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol*. 1 juill 2011;122(1):11-9.
- [169]. Long GV, Wilmott JS, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, et al. Immunohistochemistry Is Highly Sensitive and Specific for the Detection of V600E BRAF Mutation in Melanoma. *American Journal of Surgical Pathology*. janv 2013;37(1):61-5.
- [170]. Anwar MAF, Murad F, Dawson E, Abd Elmageed ZY, Tsumagari K, Kandil E. Immunohistochemistry as a reliable method for detection of BRAF-V600E mutation in melanoma: a systematic review and meta-analysis of current published literature. *Journal of Surgical Research*. 15 juin 2016;203(2):407-15.

- [171]. Uguen A, Guéguen P, Legoupil D, Bouvier S, Costa S, Duigou S, et al. Dual NRASQ61R and BRAFV600E mutation-specific immunohistochemistry completes molecular screening in melanoma samples in a routine practice. *Human Pathology*. 1 nov 2015;46(11):1582-91.
- [172]. BOND-MAX | Colorateur automatisé pour immunohistochimie (IHC). Disponible sur: <https://www.leicabiosystems.com/fr/ihc-ish/coloration-avancee-ihc-ish/bond-max-fully-automated-ihc-and-ish-casino/>
- [173]. Ilie M, Long-Mira E, Funck-Brentano E, Lassalle S, Butori C, Lespinet-Fabre V, et al. Immunohistochemistry as a potential tool for routine detection of the NRAS Q61R mutation in patients with metastatic melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2015;72(5):786-93.
- [174]. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in Metastatic Melanoma. *JCO*. avr 2011;29(10):1239-46.
- [175]. Cardelli Ludovica. Ph.D. Degree in EXPERIMENTAL MEDICINE Curriculum Medical Biotechnologies XXXIII cycle Genetic susceptibility and driver genes in cutaneous melanoma. 2019.
- [176]. Alexis JB, Martinez AE, Lutzky J. An immunohistochemical evaluation of c-kit (CD-117) expression in malignant melanoma, and results of imatinib mesylate (Gleevec) therapy in three patients. *Melanoma Res*. août 2005;15(4):283-5.
- [177]. Herrera GA. The search for an accurate pathologic assessment of melanoma: where do we stand today. *J Histotechnol*. 2003;26(4):211–2. doi:10.1179/his.2003.26.4.211.
- [178]. Engel KB, Moore HM. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 May;135(5):537–43. doi:10.5858/2010-0702-RAIR.1.
- [179]. Canene-Adams K. Preparation of formalin-fixed paraffin-embedded tissue for immunohistochemistry. *Methods Enzymol*. 2013;533:225-33.
- [180]. Bussolati G, Leonardo E. Technical pitfalls potentially affecting diagnoses in immunohistochemistry. *J Clin Pathol*. nov 2008;61(11):1184-92.
- [181]. Immunohistochemistry | Agilent. <https://www.agilent.com/en/product/immunohistochemistry>
- [182]. CHPC - Anatomopathologie. Disponible sur: <https://www.ch-cotentin.fr/offre-soins/anaphth>.
- [183]. Immunohistochemistry Leica BOND Protocol. Cell Signaling Technology. Disponible sur: <https://www.cellsignal.com/learn-and-support/protocols/protocol-ihc-bond>
- [184]. BRAF (V600E) - Recombinant Antibody. Zeta Corporation. Disponible sur: <https://zeta-corp.com/product/brafv600e-antibody/>
- [185]. CD117 - IHC Primary Antibodies. Disponible sur: <https://shop.leicabiosystems.com/fr/ihc-ish/ihc-primary-antibodies/pid-cd117?srltid=AfmBOooGJYZ0GFsvgq5cRbBwhPZNEL-M48xzPSQpdr4D1tBr8o-Vx9Bs>
- [186]. Vallée A, Denis-Musquer M, Herbreteau G, Théoleyre S, Bossard C, Denis MG. Prospective evaluation of two screening methods for molecular testing of metastatic melanoma: diagnostic performance of BRAF V600E immunohistochemistry and of a NRAS-BRAF

- fully automated real-time PCR-based assay. *PLoS One*. 2019 Aug 15;14(8):e0221123. doi:10.1371/journal.pone.0221123.
- [187]. Al-Masri M, Al-Shobaki T, Al-Najjar H, Iskanderian R, Younis E, Abdallah N, et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: it's relation to clinical features and oncologic outcomes in a single cancer centre experience. *Endocrine Connections*. 3 nov 2021;10(12):1531.
- [188]. Oishi N, Kondo T, Vuong HG, Nakazawa T, Mochizuki K, Kasai K, et al. Immunohistochemical detection of NRASQ61R protein in follicular-patterned thyroid tumors. *Hum Pathol*. 2016 Jul;53:51–7. doi:10.1016/j.humpath.2016.03.015.
- [189]. Nordic Immunohistochemical Quality Control, BRAF run 62 2021. 2021. Disponible sur: chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://nordiqc.org/downloads/assessments/146_113.pdf.
- [190]. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. sept 2005;13(3):205-20.
- [191]. Boursault L, Haddad V, Vergier B, Cappellen D, Verdon S, Bellocq JP, et al. Tumor Homogeneity between Primary and Metastatic Sites for BRAF Status in Metastatic Melanoma Determined by Immunohistochemical and Molecular Testing. *PLoS ONE*. 20 août 2013;8(8):e70826.
- [192]. Schirosi L, Strippoli S, Gaudio F, Graziano G, Popescu O, Guida M, et al. Is immunohistochemistry of BRAF V600E useful as a screening tool and during progression disease of melanoma patients? *BMC Cancer*. 2016 Nov 18;16(1):905. doi:10.1186/s12885-016-2951-4.
- [193]. Løes IM, Immervoll H, Angelsen JH, Horn A, Geisler J, Busch C, et al. Performance comparison of three BRAF V600E detection methods in malignant melanoma and colorectal cancer specimens. *Tumour Biol*. févr 2015;36(2):1003-13.
- [194]. Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, et al. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br J Cancer*. déc 2008;99(12):2065-9.
- [195]. Rivera RS, Nagatsuka H, Gunduz M, Cengiz B, Gunduz E, Siar CH, et al. C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma. *Virchows Arch*. 2008 Jan;452(1):27–32. doi:10.1007/s00428-007-0524-2.
- [196]. Pereira PR, Odashiro AN, Marshall JC, Correa ZM, Rubens Belfort J, Miguel N Burnier J. The role of c-kit and imatinib mesylate in uveal melanoma. *Journal of Carcinogenesis*. 19 oct 2005;4:19.
- [197]. Satzger I, Völker B, Meier A, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol*. août 2007;31(8):1175-80.
- [198]. Ouahioune w. les melanomes cutanes aspects anatomopathologiques et facteurs histopronostiques [these de doctorat]. [Blida]: Saad Dahleb Blida; 2007.
- [199]. Wright CY, Kapwata T, Singh E, Green AC, Baade P, Kellett P, et al. Trends in Melanoma Mortality in the Population Groups of South Africa. *Dermatology*. 3 juill 2019;235(5):396-9.

- [200]. Mulenga M, Montgomery ND, Chagomerana M, Mzumala T, Tomoka T, Kampani C, et al. Epidemiological and histopathological profile of malignant melanoma in Malawi. *BMC Clin Pathol*. 2019 Apr 2;19:5. doi:10.1186/s12907-019-0087-6.
- [201]. Oumeish OY. Epidemiology of primary cutaneous malignant melanoma in Jordan. *Int J Dermatology*. févr 1997;36(2):113-5.
- [202]. Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton Bishop J, McCarthy W, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer*. 1998;77(3):505–10. doi:10.1038/bjc.1998.81.
- [203]. Sharouni MAE, Diest PJ van, Witkamp AJ, Sigurdsson V, Gils CH van. Subtyping Cutaneous Melanoma Matters. *JNCI Cancer Spectrum*. 23 oct 2020;4(6):pkaa097.
- [204]. Park SM, Jeong HY, Kim HS, Kwak MJ, Yi CC, Bae YC. Epidemiology and Prognostic Factors of Malignant Melanoma Among 200 Asian Patients from a Single Medical Center. *Indian J Surg*. 1 avr 2024;86(2):310-7.
- [205]. Thapa S, Ghosh A, Ghartimagar D, Prasad T, Narasimhan R, Talwar O. Clinicopathological Study of Malignant Melanoma at Tertiary Care Centre. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2017;56(205):132-6.
- [206]. Chayangsu C. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of malignant melanoma: A retrospective analysis of a 12-year study. *Annals of Oncology*. 1 nov 2017;28:x115.
- [207]. Olsen CM, Pandeya N, Whiteman DC. Trends in Age at Melanoma Diagnosis according to Thickness and Histologic Subtype Have Implications for Causality and Control. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 sept 2024;144(9):2100-2103.e2.
- [208]. MacKie RM, Smyth JF, Soutar DS, Calman KC, Watson AC, Hunter JA, et al. Malignant melanoma in Scotland 1979-1983. *Lancet*. 19 oct 1985;2(8460):859-63.
- [209]. Lideikaitė A, Mozūraitienė J, Letautienė S. Analysis of prognostic factors for melanoma patients. *Acta Med Litu*. 2017;24(1):25-34.
- [210]. Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, et al. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *British Journal of Dermatology*. 1 sept 2014;171(3):595-601.
- [211]. Buja A, Rugge M, Damiani G, Zorzi M, De Toni C, Vecchiato A, et al. Sex Differences in Cutaneous Melanoma: Incidence, Clinicopathological Profile, Survival, and Costs. *J Womens Health (Larchmt)*. 1 juill 2022;31(7):1012-9.
- [212]. van Niekerk CC, Otten JHDM, van Rossum MM, van den Reek JMPA, Brummelkamp E, Mol M, et al. Trends in three major histological subtypes of cutaneous melanoma in the Netherlands between 1989 and 2016. *International Journal of Dermatology*. 2023;62(4):508-13.
- [213]. Atique U, Mushtaq S, Rana IA, Hassan U. Clinicopathologic Features of Cutaneous Malignant Melanoma and Their Impact on Prognosis. *Cureus*. 14 sept 2020;12(9):e10450.
- [214]. Morgese F, Sampaolesi C, Torniai M, Conti A, Ranallo N, Giacchetti A, et al. Gender Differences and Outcomes in Melanoma Patients. *Oncol Ther*. 1 juin 2020;8(1):103-14.

- [215]. Der Van Esch EP, Cascinelli N, Preda F, Morabito A, Bufalino R. Stage I melanoma of the skin: evaluation of prognosis according to histologic characteristics. *Cancer*. 1981 Oct 1;48(7):1668–73.
- [216]. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer*. 1 juin 1993;71(11):3737-43.
- [217]. Ibrahim R, Merghani TH, Khalid IO, Mohammed SA. Histopathological patterns of cutaneous malignant melanoma in Sudan. *IOSR J Dent Med Sci*. 2015 Nov;14(11):133–6. doi:10.9790/0853-14111133136.
- [218]. Chen YJ, Wu CY, Chen JT, Shen JL, Chen CC, Wang HC. Clinicopathologic analysis of malignant melanoma in Taiwan. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 1999;41(6):945-9.
- [219]. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*. 25 févr 2011;11(1):85.
- [220]. Barricklow Z, DiVincenzo MJ, Angell CD, Carson WE. Ulcerated Cutaneous Melanoma: A Review of the Clinical, Histologic, and Molecular Features Associated with a Clinically Aggressive Histologic Phenotype. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 30 août 2022;15:1743-57.
- [221]. Wei X, Wu D, Chen Y, Li H, Zhang R, Yao H, et al. Prognostic value of ulceration varies across Breslow thicknesses and clinical stages in acral melanoma: a retrospective study. *Br J Dermatol*. juin 2022;186(6):977-87.
- [222]. Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadras SS. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2009;36(7):772-80.
- [223]. Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. mars 2008;6(3):198-203.
- [224]. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic Significance of Mitotic Rate in Localized Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of Patients in the Multi-Institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *Journal of Clinical Oncology*. 1 juin 2011.
- [225]. Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. janv 2008;15(1):316-22.
- [226]. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg*. déc 1978;188(6):732-42.
- [227]. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1 févr 2019;111(2):180-8.
- [228]. Morrison S, Han G, Elenwa F, Vetto JT, Fowler G, Leong SP, et al. Is There a Relationship Between TILs and Regression in Melanoma? *Ann Surg Oncol*. mai 2022;29(5):2854-66.

- [229]. Park CK, Kim SK. Clinicopathological significance of intratumoral and peritumoral lymphocytes and lymphocyte score based on the histologic subtypes of cutaneous melanoma. *Oncotarget*. 19 janv 2017;8(9):14759-69.
- [230]. Merghani TH, Khalid IO, Mohammed SA. Histopathological patterns of cutaneous malignant melanoma in Sudan. *IOSR J Dent Med Sci*. 2015 Nov;14(11):133–6. doi:10.9790/0853-14111133136.
- [231]. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Medicine*. 2018;7(3):583-93.
- [232]. Fallowfield ME, Cook MG. Vascular invasion in malignant melanomas. An independent prognostic variable? *Am J Surg Pathol*. mars 1989;13(3):217-20.
- [233]. Estrozi B, Machado J, Rodriguez R, Bacchi CE. Clinicopathologic Findings and BRAF Mutation in Cutaneous... : Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. Disponiblesur: https://journals.lww.com/appliedimmunohist/abstract/2014/01000/clinicopathologic_findings_and_braf_mutation_in.9.aspx
- [234]. Lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC, Whiteman DC. Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. *International Journal of Cancer*. 2006;119(3):636-42.
- [235]. Zitelli JA, Brown CD, Hanusa BH. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 sept 1997;37(3, Part 1):422-9.
- [236]. Hynes MC, Nguyen P, Groome PA, Asai Y, Mavor ME, Baetz TD, et al. A population-based validation study of the 8th edition UICC/AJCC TNM staging system for cutaneous melanoma. *BMC Cancer*. 1 juill 2022;22(1):720.
- [237]. Vița O, Jurescu A, Văduva A, Cornea R, Cornianu M, Tăban S, et al. Invasive Cutaneous Melanoma: Evaluating the Prognostic Significance of Some Parameters Associated with Lymph Node Metastases. *Medicina*. juill 2023;59(7):1241.
- [238]. Balch C, Soong Sj ,Tm M, Al i, Wa M. a multifactorial analysis of melanoma. III: prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). a multifactorial analysis of melanoma iii: prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). 1981.
- [239]. Marcoval J, Ferreres JR, Martín C, Gómez S, Penín RM, Ochoa de Olza M, et al. Patterns of Visceral Metastasis in Cutaneous Melanoma: A Descriptive Study. *Actas Dermosifiliogr*. 1 sept 2013;104(7):593-7.
- [240]. Pereira Cherobin ACF, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma*. *An Bras Dermatol*. 1 janv 2018;93(1):19-26.
- [241]. Lee TL, Liao YH, Liao JY, Sheen YS. Risk factors of recurrence and distant metastasis in primary cutaneous melanoma in Taiwan. *Sci Rep*. 25 oct 2021;11(1):21012.

- [242]. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer*. 1979;43(3):883-8.
- [243]. Inumaru JSS, Gordo KIF, Fraga Junior AC, Silva AMTC, Leal CBQS, Ayres FM, et al. Analysis of the BRAF V600E mutation in primary cutaneous melanoma. *Genet Mol Res*. 22 janv 2014;13(2):2840-8.
- [244]. Oyama S, Funasaka Y, Watanabe A, Takizawa T, Kawana S, Saeki H. BRAF, KIT and NRAS mutations and expression of c-KIT, phosphorylated extracellular signal-regulated kinase and phosphorylated AKT in Japanese melanoma patients. *J Dermatol*. mai 2015;42(5):477-84.
- [245]. Greaves WO, Verma S, Patel KP, Davies MA, Barkoh BA, Galbincea JM, et al. Frequency and Spectrum of BRAF Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. *J Mol Diagn*. mars 2013;15(2):220-6.
- [246]. Dudin O, Mintser O, Kobylak N, Kaminskyi D, Shabalkov R, Matvieieva A, et al. Incidence of BRAF mutations in cutaneous melanoma: histopathological and molecular analysis of a Ukrainian population. *Melanoma Manag*. 10(1):MMT64.
- [247]. Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Res*. févr 2020;30(1):62-70.
- [248]. Yakout NM, Abdallah DM, Abdelmonsif DA, Kholosy HM, Elsakka O. Immunohistochemical Detection of BRAFV600E in Cutaneous Melanocytic Neoplasms in a Cohort of Egyptian Population. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 6 déc 2022;7(4):747-51.
- [249]. Thiel A, Moza M, Kytölä S, Orpana A, Jahkola T, Hernberg M, et al. Prospective immunohistochemical analysis of *BRAF* V600E mutation in melanoma. *Human Pathology*. 1 févr 2015;46(2):169-75.
- [250]. Si L, Kong Y, Xu X, Flaherty KT, Sheng X, Cui C, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort. *Eur J Cancer*. janv 2012;48(1):94-100.
- [251]. Yamazaki N, Tanaka R, Tsutsumida A, Namikawa K, Eguchi H, Omata W, et al. BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma patients. *Melanoma Res*. févr 2015;25(1):9-14.
- [252]. Libra M, Malaponte ,Grazia, Navolanic ,Patrick M., Gangemi ,Pietro, Bevelacqua ,Valentina, Proietti ,Lidia, et al. Analysis of BRAF Mutation in Primary and Metastatic Melanoma. *Cell Cycle*. 23 oct 2005;4(10):1382-4.
- [253]. Radu A, Bejenaru C, Țolea I, Maranduca MA, Brănișteanu DC, Bejenaru LE, et al. Immunohistochemical study of CD117 in various cutaneous melanocytic lesions. *Experimental and Theraolsenpeutic Medicine*. 1 janv 2021;21(1):1-1.
- [254]. Giehl KA, Nägele U, Volkenandt M, Berking C. Protein expression of melanocyte growth factors (bFGF, SCF) and their receptors (FGFR-1, c-kit) in nevi and melanoma. *J Cutan Pathol*. janv 2007;34(1):7-14.
- [255]. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 17 nov 2005;353(20):2135-47.

- [256]. Giehl KA, Nägele U, Volkenandt M, Berking C. Protein expression of melanocyte growth factors (bFGF, SCF) and their receptors (FGFR-1, c-kit) in nevi and melanoma. *J Cutan Pathol*. 2007 Jan;34(1):7–14. doi:10.1111/j.1600-0560.2006.00569.x.
- [257]. Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res*. août 2018;28(4):259-70.
- [258]. Ni S, Huang D, Chen X, Huang J, Kong Y, Xu Y, et al. *c-kit* gene mutation and CD117 expression in human anorectal melanomas. *Human Pathology*. 1 juin 2012;43(6):801-7.
- [259]. Antonescu CR, Busam KJ, Francone TD, Wong GC, Guo T, Agaram NP, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *Int J Cancer*. 15 juill 2007;121(2):257-64.
- [260]. Ren M, Zhang J, Kong Y, Bai Q, Qi P, Zhang L, et al. BRAF, C-KIT, and NRAS mutations correlated with different clinicopathological features: an analysis of 691 melanoma patients from a single center. *Ann Transl Med*. janv 2022;10(2):31.
- [261]. Sari Aslani F, Geramizadeh B, Dehghanian AR. Comparison of c-Kit expression between primary and metastatic melanoma of skin and mucosa. *Med J Islam Repub Iran*. 21 avr 2015;29:203.
- [262]. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Krickler A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol*. juin 2015;1(3):359-68.
- [263]. Devitt B, Liu W, Salemi R, Wolfe R, Kelly J, Tzen CY, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. août 2011;24(4):666-72.
- [264]. Adler NR, Wolfe R, Kelly JW, Haydon A, McArthur GA, McLean CA, et al. Tumour mutation status and sites of metastasis in patients with cutaneous melanoma. *Br J Cancer*. 26 sept 2017;117(7):1026-35.
- [265]. Castaneda CA, Torres-Cabala C, Castillo M, Villegas V, Casavilca S, Cano L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in acral lentiginous melanoma: a study of a large cohort of cases from Latin America. *Clin Transl Oncol*. déc 2017;19(12):1478-88.
- [266]. Shinozaki M, Fujimoto A, Morton DL, Hoon DSB. Incidence of BRAF Oncogene Mutation and Clinical Relevance for Primary Cutaneous Melanomas. *Clinical Cancer Research*. 10 mars 2004;10(5):1753-7.
- [267]. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. *Cancer*. 15 juill 2000;89(2):348-55.
- [268]. Gershon A. WHO classification of skin tumors | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Radiopaedia. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/who-classification-of-skin-tumours>.
- [269]. Table:Classification de Fitzpatrick pour les types de peau. Manuels MSD pour le grand public. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/classification-de-fitzpatrick-pour-les-types-de-peau>
- [270]. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology*. 1 sept 2019;37(5):430-6.

- [271]. Michael K. Kim, M.D. - ABCDEs of Melanoma (Skin Cancer). Disponible sur: <https://michaelkimmd.com/blog/abcdes-of-melanoma-skin-cancer>.
- [272]. Melanoma. Northside Hospital. Disponible sur: <https://www.northside.com/services/cancer-institute/types-of-cancer/melanoma>.
- [273]. Breslow Depth and Clark Level - Melanoma Research Alliance. Disponible sur: <https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-staging/breslow-depth-and-clark-level>.
- [274]. Joyce KM. Surgical Management of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481850/>.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS 2023 des mélanomes

Annexe 2 : Classification de Fitzpatrick (phototypes)

Annexe 3 : L'ABCDE du mélanome

Annexe 4 : Images dermoscopiques des sous types de melanomes cutanés

Annexe 5 : Classification pTNM 8^{ème} édition de l'AJCC

Annexe 6 : Fiche d'exploitation

Annexe 7 : Epaisseur de Breslow et niveaux de Clark

Annexe 8 : Marges chirurgicales recommandées selon l'épaisseur tumorale (Breslow)

Annexe 9 : Protocole de technique immunohistochimique à l'aide du Bond Max de Leica

Mélanomes

- Mélanome à extension superficielle — 8720/3
- Mélanome nodulaire — 8743/3
- Lentigo malin — 8721/3
- Mélanome acral-lentigineux — 8744/3
- Mélanome desmoplastique — 8745/3
- Mélanome sur nævus bleu — 8780/3
- Mélanome sur nævus congénital géant — 8761/3
- Mélanome de l'enfant — 8720/3
- Mélanome nævoïde — 8720/3
- Mélanome persistant — 8720/3

Tumeurs mélanocytaires bénignes

Nævus mélanocytaires congénitaux

- Superficiel — 8761/0
- Nodules prolifératifs — 8762/1

Lésions mélanocytaires dermiques

- Tache mongolique
- Nævus d'Ito et d'Ota — 8780/0
- Nævus bleu
- Nævus bleu cellulaire — 8790/0
- Nævus combiné
- Macules mélaniques, lentigo simple, nævus lentigineux
- Nævus dysplasique — 8727/0

Nævus spécifiques à un site

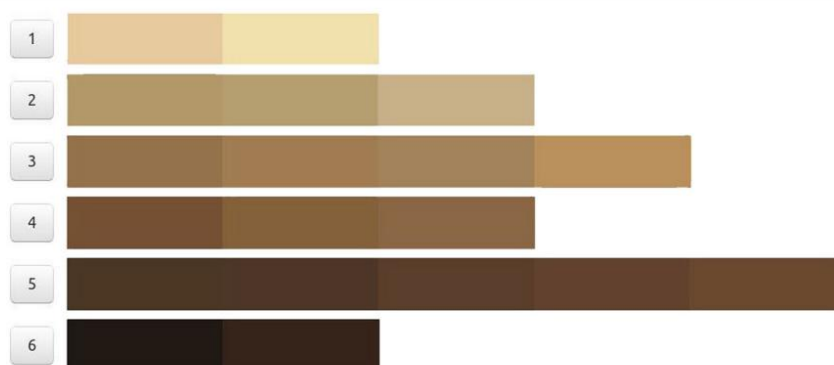
- Acral
- Génital
- Nævus de Meyerson
- Nævus persistant (récidivant)
- Nævus de Spitz — 8770/0
- Nævus à cellules fusiformes pigmentées (Reed) — 8770/0
- Halo nævus — 8723/0

Annexe 2 : Classification de Fitzpatrick (phototypes) [269,270]

Classification de Fitzpatrick pour les types de peau

Type de peau	Caractéristiques typiques	Capacité à bronzer
I	Peau très pâle ; cheveux roux ou blonds ; yeux bleus/verts ; taches de rousseur	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Peau très claire ; cheveux roux ou blonds ; yeux bleus, noisette ou verts	Brûle facilement, bronze difficilement
III	Peau claire ; toute couleur de cheveux et d'yeux	Brûle parfois légèrement, bronze progressivement
IV	Peau mate	Ne brûle que très légèrement, bronze facilement
V	Peau foncée	Brûle rarement, bronze facilement vers une teinte sombre
VI	Peau très foncée ou noire	Ne brûle jamais, bronze systématiquement et très facilement vers une teinte sombre

V. Gupta, V.K. Sharma



Les différents phototypes selon la classification de fitzpatrick (en haut) [269] Une échelle de phototypes correspondant le plus fidèlement à la teinte de la face interne de l'avant-bras (en bas) [270]

— ABCDEs —

MOLE OR MELANOMA?

A > **ASYMMETRY**
ONE HALF OF A MOLE DOES NOT MATCH THE OTHER.



B > **BORDER**
THE EDGES ARE IRREGULAR, RAGGED, NOTCHED, OR BLURRED. NORMAL MOLES ARE ROUND OR OVAL.



C > **COLOR**
THE MOLE IS NOT EVENLY COLORED. IT MAY INCLUDE SHADES OF BROWN OR BLACK, OR PATCHES OF PINK, RED, WHITE OR BLUE.



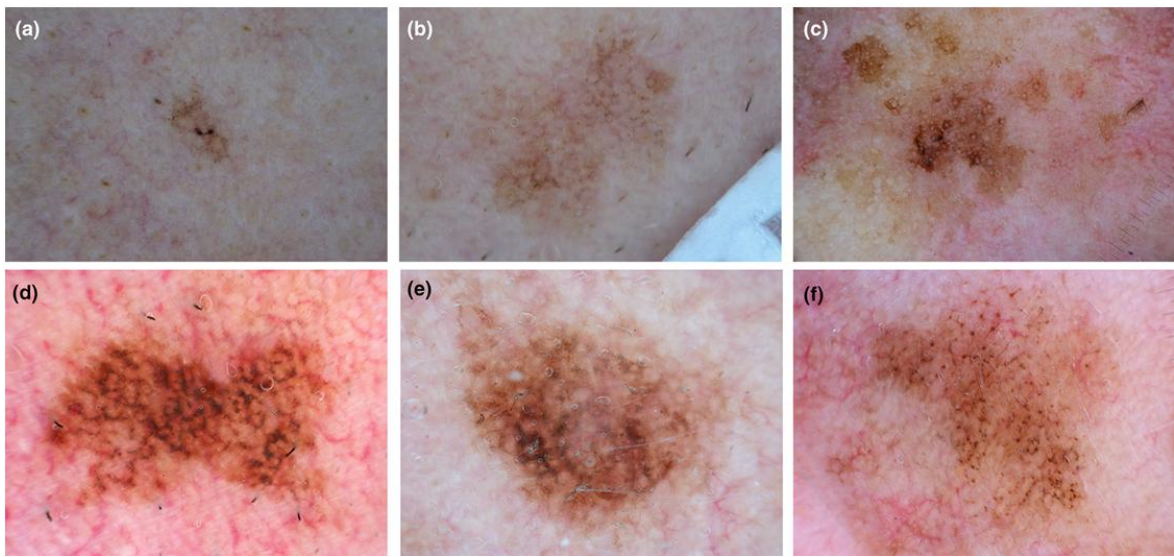
D > **DIAMETER**
THE SPOT IS LARGER THAN 6 MILLIMETERS ACROSS



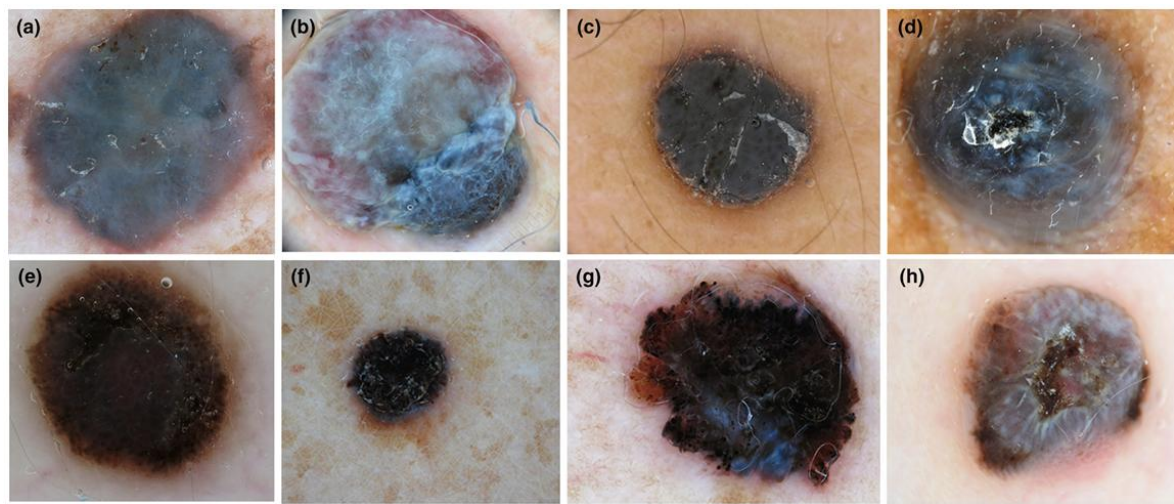
E > **EVOLVING**
THE MOLE IS CHANGING IN SIZE, SHAPE, OR COLOR.



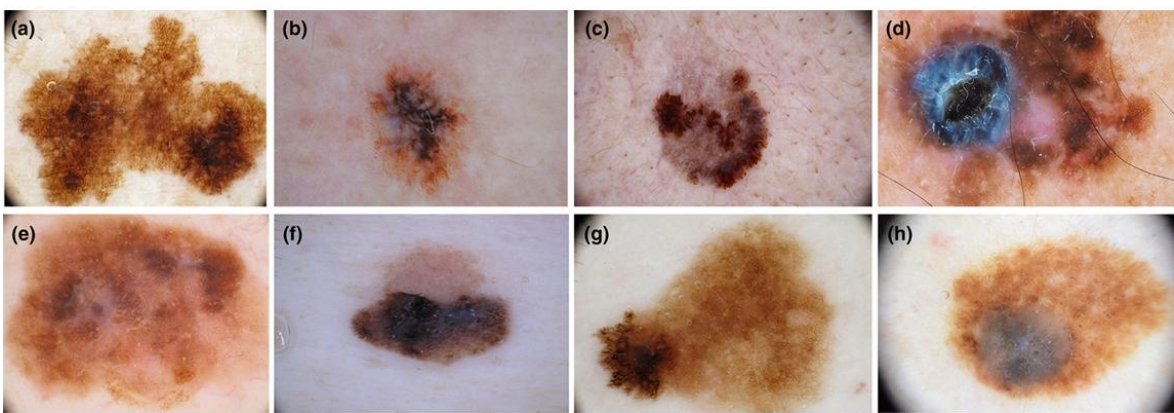
Annexe 4: Images dermoscopiques des sous types de melanomes cutanés[106,116,130]



Lentigo malin



Mélanome nodulaire



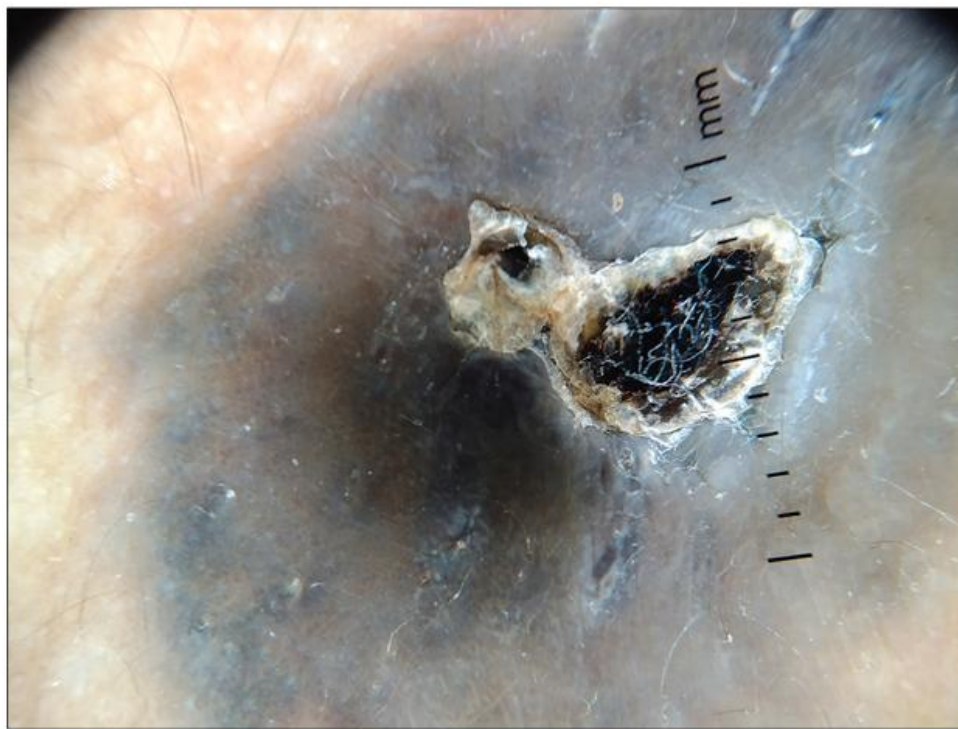
Mélanome SSM



Mélanomes acro-kentigineux de sièges plantaire et unguéale



Mélanome desmoplastique



Mélanome sur nævus bleu

AJCC Melanoma of the Skin Staging

8th Edition

Definitions

Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed (for example, curettaged or severely regressed melanoma)
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Melanoma in situ
- T1** Melanomas 1.0 mm or less in thickness
- T2** Melanomas 1.1 - 2.0 mm
- T3** Melanomas 2.1 - 4.0 mm
- T4** Melanomas more than 4.0 mm

NOTE: a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and thickness as shown below:

T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS
T1	≤1.0	a: Breslow < 0.8 mm w/o ulceration b: Breslow 0.8-1.0 mm w/o ulceration or ≤ 1.0 mm w/ ulceration.
T2	1.1-2.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T3	2.1-4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration

Regional Lymph Nodes (N)

- NX** Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example previously removed for another reason)
- N0** No regional metastases detected
- N1-3** Regional metastases based on the number of metastatic nodes, number of palpable metastatic nodes on clinical exam, and presence or absence of MSI²

NOTE: N1-3 and a-c subcategories assigned as shown below:

N

CLASSIFICATION	#NODES	CLINICAL DETECTABILITY/MSI STATUS
N1	0-1 node	a: clinically occult ¹ , no MSI ² b: clinically detected ¹ , no MSI ² c: 0 nodes, MSI present ²
N2	1-3 nodes	a: 2-3 nodes clinically occult ¹ , no MSI ² b: 2-3 nodes clinically detected ¹ , no MSI ² c: 1 node clinical or occult ¹ , MSI present ²
N3	>1 nodes	a: >3 nodes, all clinically occult ¹ , no MSI ² b: >3 nodes, ≥1 clinically detected ¹ or matted, no MSI ² c: >1 nodes clinical or occult ¹ , MSI present ²

Distant Metastasis (M)

- M0** No detectable evidence of distant metastases
- M1a** Metastases to skin, sub cutaneous, or distant lymph nodes
- M1b** Metastases to lung
- M1c** Metastases to all other visceral sites
- M1d** Metastases to brain

NOTE: Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

M CLASSIFICATION	SITE	Serum LDH
M1a-d	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Not assessed
M1a-d(0)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Normal
M1a-d(1)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Elevated

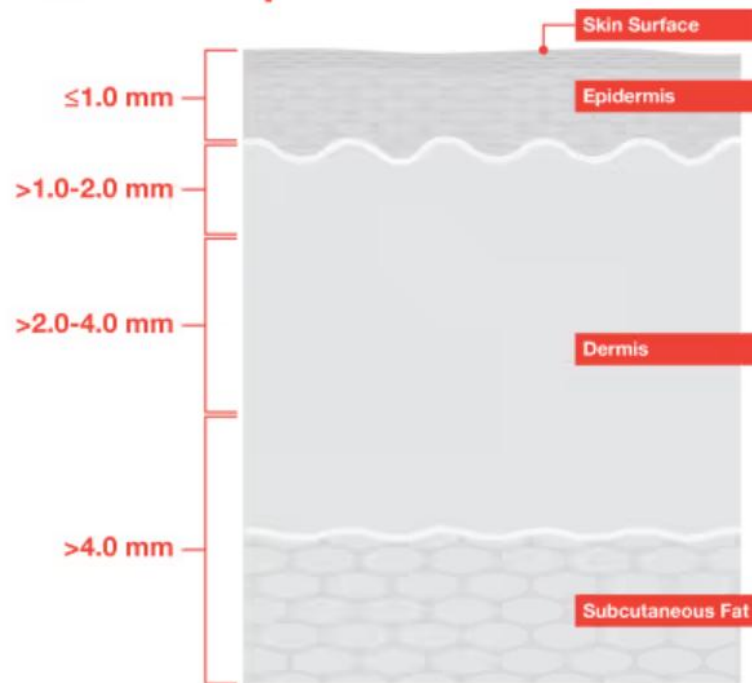
ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS									
Clinical Staging ³				Pathologic Staging					
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0		
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0		
Stage IB	T1b	IB	T1b		
	T2a		T2a		
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0		
	T3a		T2a		
Stage IIB	T3b	IIB	T3b		
	T4a		T4a		
Stage IIC	T4b	IIC	T4b		
Stage III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0		
		T1-2a	N2a	..		
	IIIB	T0	N1b-c	M0		
		T1-2a	N1b-c	..		
		T1-2a	N2b	..		
		T2b-3a	N1a-2b	..		
	IIIC	T0	N2b-c	M0		
		T0	N3b-c	..		
		T1a-3a	N2c-3c	..		
		T3b-4a	Any N	..		
		T4b	N1a-2c	..		
	IIID	T4b	N3a-c	M0		
Stage IV	Any N	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1		

Annexe 6 : Fiche d'exploitation

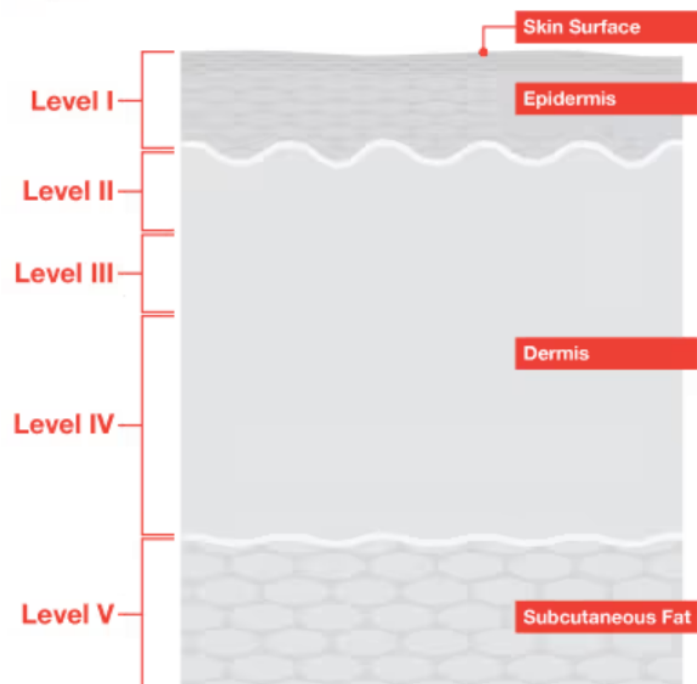
IDENTITE										
Numéro d'inscription	Service	Sexe	F	H				
Nom et Prénom									
RENSEIGNEMENTS CLINIQUES										
Siege									
Temps d'évolution									
Phototype									
Antécédents									
MACROSCOPIE										
Type de prélèvements	<input type="checkbox"/>	Biopsie	<input type="checkbox"/>	Biopsie exérèse	<input type="checkbox"/>	Amputation	<input type="checkbox"/>	Curage gg	<input type="checkbox"/>	Autres
Taille									
Aspect									
Couleur									
Ulcération									
MICROSCOPIE										
Type histologique	<input type="checkbox"/>	MN	<input type="checkbox"/>	MAL	<input type="checkbox"/>	SSM	<input type="checkbox"/>	LM	<input type="checkbox"/>	Autres
Mode de croissance									
Taille(mm)	Epaisseur Breslow(mm)				Index mitotique(mitoses/mm ²)					
.....					
Niveau de Clark	<input type="checkbox"/>	I	<input type="checkbox"/>	II	<input type="checkbox"/>	III	<input type="checkbox"/>	IV	<input type="checkbox"/>	V
Ulcération	Signes de régression				Emboles tumoraux			Engainements périnerveux		
Non	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	oui
TIL's	<input type="checkbox"/>	Absence			<input type="checkbox"/>	Brisk			<input type="checkbox"/>	Non Brisk
Etats des marges chirurgicales	Saines (mm)					infiltrées				
Stade pTNM	T :.....				N :.....			M :.....		
IMMUNOHISTOCHEMIE										
BRAF V600E	Score0			Score1			Score2		Score3	
c-kit	0-9%			10-50%			>50%			
NRAS									
NF1									
ETUDE MOLECULAIRE										
BRAF									
NRAS									
NF1									
KIT									

Annexe 7: Epaisseur de Breslow et niveaux de Clark [273]

Breslow Depth



Clark Level



Annexe 8 : Marges chirurgicales recommandées selon l'épaisseur tumorale (Breslow)

[274]

TABLE 1 Recommended Margins for Surgical Excision

Tumor thickness	Recommended clinical margins
In situ	0.5–1.0 cm
≤1.00 mm	1.0 cm
1.01–2.00 mm	1–2 cm
2.01–4.00 mm	2.0 cm
≥4.01 mm	2.0 cm

a Guidelines from National Comprehensive Cancer Network

Annexe 9 : Protocole de technique immunohistochimique à l'aide du Bond Max de Leica [172]

Étape	Réactifs et Solutions Utilisées	Durée / Température
1. Déparaffinage	Solution de déparaffinage Bond, alcool 100 %, Solution de lavage Bond	Préprogrammé, automate Bond-Max
2. Récupération de l'antigène	Solution de récupération d'épitope ER2 (Bond)	20 min à 100 °C (Protocole HIER avec ER2)
3. Blocage de la peroxydase	Kit Refine Peroxide Block*	5 min
Lavage	Solution de lavage Bond	3x 0:00 min
4. Blocage des protéines (optionnel)	Solution de blocage NGS ou Animal-Free	20 min
5. Anticorps primaire	Dilué dans le diluant SignalStain®	30 min
Lavage	Solution de lavage Bond	3x 0:00 min
6. Détection secondaire	Kit Refine Post Primary* (non appliqué aux anticorps de lapin)	10 min pour anticorps de souris
Lavage	Solution de lavage Bond / Eau distillée	2 min Distributeur type OPEN 0:00 2 min Distributeur type OPEN 0:00 Eau distillée 0:00
7a. Visualisation	DAB Refine Mixé*	0:00 min
7b. Visualisation	DAB Refine Mixé*	10 min
Lavage	Eau distillée	3x 0:00 min
8. Contre-coloration	Hematoxyline du kit Refine*	5 min
Lavage	Solution de lavage Bond / Eau distillée	0 :00 min chacun
9. Déshydratation (hors automate)	Étapes successives dans l'éthanol et le xylène	Deux fois 10 s pour chaque étape
10. Montage	Couvrir avec lamelles et SignalStain® Mounting Medium	

Résumé

Introduction

Le mélanome cutané est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, dont l'incidence est en constante augmentation dans de nombreuses régions du monde. Il présente une grande variabilité clinique, histopathologique et moléculaire, influençant à la fois le pronostic et les options thérapeutiques. Cette étude vise à analyser les caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et moléculaires du mélanome cutané dans notre population, en les confrontant aux données d'autres séries nationales et internationales.

Méthodes

Une étude rétrospective a été conduite sur des prélèvements tumoraux issus de 90 patients atteints de mélanome cutané, recueillis entre 2019 et 2023. Les paramètres analysés comprenaient : la répartition par sexe, âge et localisation anatomique ; les caractéristiques histopathologiques (épaisseur selon Breslow, niveau de Clark, ulcération, embolies vasculaires, engainements périnerveux, index mitotique, infiltration lymphocytaire tumorale) ; ainsi que le profil mutationnel (BRAF V600E et c-kit). Les résultats ont été comparés à ceux d'études antérieures.

Résultats

Un pic de fréquence des cas de mélanome a été observé en 2023 (27,1 %). Le sexe ratio était de 1,72 en faveur des hommes, avec une prédominance féminine entre 50 et 59 ans et masculine entre 60-69 ans. L'âge moyen était de 57,91 ans. Les localisations les plus fréquentes étaient acrales (53,9 %), suivies du visage et du tronc. Le sous-type prédominant était le mélanome acro-lentigineux (47,4 %), suivi du mélanome nodulaire (24,3 %). Dans 54,5 % des cas, l'épaisseur dépassait 4 mm, et 82 % des cas présentaient un niveau de Clark IV ou V. L'ulcération était retrouvée dans 78,8 % des cas, des embolies dans 23,8 %, et des engainements périnerveux dans 15,9 %.

Les analyses moléculaires ont montré une mutation BRAF V600E dans 66,7 % des cas, et une expression positive de c-kit dans 69,8 %. Une association significative a été observée entre BRAF+ et les tumeurs ≥ 0 mm ($p = 0,035$), ainsi qu'entre c-kit et un faible index mitotique ($p = 0,004$) et des TILs non brisk ($p = 0,012$).

Conclusion

Nos résultats confirment un diagnostic tardif du mélanome cutané, et soulignent l'importance d'intégrer les analyses moléculaires dans la pratique courante pour guider les stratégies thérapeutiques ciblées.

Mots clés : Mélanome, facteurs pronostiques, mutation, BRAFV600E , c-kit

Summary

Introduction

Cutaneous melanoma is a malignant tumor arising from melanocytes, with a rising incidence in many parts of the world. It presents significant clinical, histopathological, and molecular heterogeneity, which influences both prognosis and therapeutic strategies. The aim of this study is to analyze the epidemiological, histopathological, and molecular characteristics of cutaneous melanoma in our population and compare them with national and international series.

Methods

A retrospective study was conducted on melanoma tissue samples from 90 patients diagnosed between 2019 and 2023. The analyzed parameters included sex, age, anatomical site; histopathological features (Breslow thickness, Clark level, ulceration, vascular emboli, perineural invasion, mitotic index, tumor-infiltrating lymphocytes); and molecular profile (BRAF V600E mutation and c-kit expression). Results were compared with previous studies.

Results

A peak in melanoma cases was observed in 2023 (27.1%). The male-to-female ratio was 1.72, with a female predominance between 50–59 years. The mean age was 57.91 years. The most common sites were acral (53.9%), followed by the face and trunk. The acro-lentiginous subtype was predominant (47.4%), followed by nodular melanoma (24.3%). Tumors were thick in 54.5% of cases (>4 mm), and advanced in 82% (Clark level IV or V). Ulceration was present in 78.8%, vascular emboli in 23.8%, and perineural invasion in 15.9%. Molecular analysis revealed BRAF V600E mutations in 66.7% of cases, and c-kit positivity in 69.8%. A significant association was found between BRAF+ status and low tumor thickness ($=0$ mm, $p = 0.035$), as well as between c-kit expression and a low mitotic index ($p = 0.004$) and non-brisk TILs ($p = 0.012$).

Conclusion

This study confirms delayed diagnosis in our setting and highlights the need to improve early detection strategies. The high prevalence of BRAF V600E mutations and c-kit expression supports the systematic integration of molecular testing to guide targeted therapies and immunotherapy.

Keywords: Cutaneous melanoma, prognostic factors, mutation, BRAFV600E, c-kit.

الملخص

المقدمة

يُعدّ الورم الميلانيني الجلدي ورمًا خبيثًا ينشأ من الخلايا الميلانينية، وتشهد معدلات الإصابة به ارتفاعًا في عدة مناطق من العالم. يتميز هذا الورم بتنوع سريري، باثولوجي وجزئي كبير، مما يؤثر على تشخيصه وخيارات علاجه. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل الخصائص الوبائية، النسيجية، والجزئية للميلانوم الجلدي في مجتمعنا، ومقارنتها ببيانات دراسات وطنية ودولية.

المنهجية

أجريت دراسة استيعابية شملت خزعات نسيجية من 90 مريضًا مصابًا بالميلانوم الجلدي خلال الفترة 2019–2023. شملت المعطيات المدروسة: الجنس، العمر، موضع الإصابة؛ الخصائص النسيجية) سماكة Breslow، مستوى Clark، التقرّح، وجود صمّات وعائية، غزو محيط الأعصاب، عدد الانقسامات، اللمفاويات المتوغلة في الورم بالإضافة إلى المؤشرات الجزيئية (طفرة BRAF V600E وتعبير c-kit) تمت مقارنة النتائج مع دراسات أخرى.

النتائج

تم تسجيل ذروة في عدد حالات الميلانوما خلال عام 2023 بنسبة 27.1٪. كانت النسبة بين الذكور والإناث 1.72 لصالح الذكور، مع سيادة نسائية في الفئة العمرية 50–59 سنة. متوسط العمر 57,91 سنة. أكثر المواضع شيوعًا كانت الأطراف الطرفية (53.9٪) تليها الوجه والجذع. كان النوع الأكثر شيوعًا هو الميلانوم الطرقي (47.4٪)، يليه النوع العقيدي (24.3٪). كانت الأورام سميكة (>4 مم) في 54.5٪ ومتقدمة (Clark IV-V) في 82٪. سُجل تفرح في 78.8٪، وجود صمّات وعائية في 23.8٪ وغزو للأعصاب في 15.9٪.

أظهرت الدراسة طفرة BRAF V600E في 66.7٪ وتعبير c-kit في 69.8٪. وُجد ارتباط معنوي بين طفرة BRAF وسماكة منخفضة=0 مم، ($p=0.035$)، وكذلك بين تعبير c-kit وعدد الانقسامات الخيطية منخفض ($p=0.004$) وتسلل لمفاوي غير brisk ($p=0.012$).

الخلاصة

تؤكد هذه الدراسة وجود تأخر في التشخيص وتدعو إلى تعزيز الكشف المبكر. كما تدعم النتائج أهمية إدماج التحاليل الجزيئية بشكل منهجي لتوجيه العلاجات المستهدفة والمناعية.

الكلمات المفتاحية: الورم الميلانيني، العوامل الإنذارية، الطفرات، BRAF V600E، c-kit.

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Résumé

Introduction

Le mélanome cutané est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, dont l'incidence est en constante augmentation dans de nombreuses régions du monde. Il présente une grande variabilité clinique, histopathologique et moléculaire, influençant à la fois le pronostic et les options thérapeutiques. Cette étude vise à analyser les caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et moléculaires du mélanome cutané dans notre population, en les confrontant aux données d'autres séries nationales et internationales.

Méthodes

Une étude rétrospective a été conduite sur des prélèvements tumoraux issus de 90 patients atteints de mélanome cutané, recueillis entre 2019 et 2023. Les paramètres analysés comprenaient : la répartition par sexe, âge et localisation anatomique ; les caractéristiques histopathologiques (épaisseur selon Breslow, niveau de Clark, ulcération, emboles vasculaires, engainements périnerveux, index mitotique, infiltration lymphocytaire tumorale) ; ainsi que le profil mutationnel (BRAF V600E et c-kit). Les résultats ont été comparés à ceux d'études antérieures.

Résultats

Un pic de fréquence des cas de mélanome a été observé en 2023 (27,1 %). Le sex-ratio était de 1,72 en faveur des hommes, avec une prédominance féminine entre 50 et 59 ans et masculine entre 60-69 ans. L'âge moyen était de 57,91 ans. Les localisations les plus fréquentes étaient acrales (53,9 %), suivies du visage et du tronc. Le sous-type prédominant était le mélanome acro-lentigineux (47,4 %), suivi du mélanome nodulaire (24,3 %). Dans 54,5 % des cas, l'épaisseur dépassait 4 mm, et 82 % des cas présentaient un niveau de Clark IV ou V. L'ulcération était retrouvée dans 78,8 % des cas, des emboles dans 23,8 %, et des engainements périnerveux dans 15,9 %.

Les analyses moléculaires ont montré une mutation BRAF V600E dans 66,7 % des cas, et une expression positive de c-kit dans 69,8 %. Une association significative a été observée entre BRAF+ et les tumeurs ≥ 0 mm ($p = 0,035$), ainsi qu'entre c-kit et un faible index mitotique ($p = 0,004$) et des TILs non brisk ($p = 0,012$).

Conclusion

Nos résultats confirment un diagnostic tardif du mélanome cutané, et soulignent l'importance d'intégrer les analyses moléculaires dans la pratique courante pour guider les stratégies thérapeutiques ciblées.

Mots clés : Mélanome, facteurs pronostiques, mutation, BRAF V600E, c-kit