



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 36

# PredisPosition genetique au mel anome cutane : Depistage et prise en charge

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Khadija EL OUEDGHIRI EL IDRISI**  
*Née le 20 Novembre 1995 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés**: Mélanome; Mutation BRAF; Peau; Prédisposition génétique;  
Thérapie ciblée

Membres du Jury :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

*\* Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### *\* Enseignants Militaires*

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

**\* Enseignants Militaires**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

**\* Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* **Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUEH Saad \*

Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*


*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR*

\* Enseignants Militaires

# *Dédicaces*





***Au Bon dieu, Tout grand qui m'a guidé et illuminé ma voie***  
*Louanges et remerciements pour votre indulgence et bénédiction*

*À mon très cher père **EI OUEDGHIRI EL IDRISI SIDI MOHAMMED**, tu es mon symbole de bravoure, de bonté et de dévouement par définition. Merci d'avoir toujours été veillant et compréhensif. Ce présent travail est le fruit de tous les efforts que tu as octroyé pour mon instruction et mon apprentissage.*

*À ma très chère mère **BENNANI MERIAM**,*

*Bienveillante, aimable, prévoyante et rassurante tant de qualité font de toi une formidable maman. Tu es ma source de tendresse et de détermination. Tes prières et ta bénédiction ont fortement contribué à la réalisation de cet ouvrage.*

*Maman, papa, aucune dédicace ne saurait consigner tout l'amour, la dévotion, le respect et l'admiration que j'ai toujours éprouvé à votre égard. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma plus profonde reconnaissance. J'espère avoir été à la hauteur de votre estime. Puisse dieu vous préserve et vous procure prospérité, béatitude et longue vie.*

*À ma chère sœur et mon cher frère, votre présence dans ma vie est indéniable vous êtes une source de joie, de partage et de solidarité pour moi.*

*je vous suis éternellement reconnaissante pour votre soutien constant tout au long de mon parcours universitaire.*

*Que cette étude soit une preuve de mes sentiments de fraternité les plus fidèles.*

*À mon cher époux que j'aime tant, je te remercie de m'avoir toujours supporter (généralement dans les deux sens du terme) et tendu la main quand j'en avais besoin.*

*Merci d'avoir cru en moi.*

*Merci de m'avoir assister et pousser à l'avant pendant ce cursus universitaire.*

*Tu as été une forte épaule sur laquelle je pouvais compter.*

*Ta présence dans ma vie m'a permis de relativiser et de surmonter tous les moments difficiles.*

*Le meilleur est à venir !*

*À ma tante Maria, qui occupe une place très spéciale dans mon cœur, tu es ma boussole et ma source d'inspiration.*

*Merci de m'avoir toujours soutenu sans cesse.*

*Merci pour tes précieux conseils.*

*À tous mes oncles et tantes*

*A tous mes cousins et cousines*

***A mes ami(e)s** les plus cher et qui sont pour moi une seconde famille ; Sofia, en dépit de la distance qui nous sépare, ton amitié est l'une des plus importante de ma vie ; Salma, ta douceur et ta bonté me comble à chaque fois plus, que dieu protège notre attachement et le perdure à jamais, Ikram, Anasse, Safae, Amina, Farah, Yasmina, Abdou, Jihad, Ali et à toutes les personnes que j'ai omis de citer et qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail, un grand merci du fond du cœur pour votre encouragement et votre affection.*

***À toute la famille EI OUEDGHIRI EL IDRISSE***

***À toute la famille BENNANI***

***A ma belle-famille***

# *Remerciements*



*A mon maître et président du jury :*

*Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI*

*Professeur de microbiologie*

*Vous me faites le très grand privilège de présider le jury de ma soutenance. Je suis  
très enchantée d'avoir*

*A mon maître et rapporteur de thèse :*

*Madame la pharmacienne colonel SAIDA TELLAL*

*Professeur en biochimie*

*Je tiens sincèrement à vous remercier de votre indulgence et votre disponibilité durant cette période. Vos conseils et directive m'ont été d'une aide précieuse. Vos qualités professionnelles sont pour moi exemplaire. je vous exprime donc toute ma gratitude pour avoir participer à la réalisation de ce travail qui sans vous n'aurez point exister.*

*A mon maître et membre du jury :*

*Monsieur le Professeur SEKHSOKH YASSINE*

*Professeur en microbiologie*

*Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordé en encadrant cette thèse. Vous avez été très généreux en terme d'information, flexible et compréhensif. votre bienveillance et votre bonté m'a laissé sans mots.*

*Permettez moi donc, monsieur, de vous exprimer à travers cette étude méticuleusement faites, mon plus sincère respect et estime .*

*A mon maître et membre du jury :*

*Monsieur le Professeur AHMED GAOUZI*

*Professeur de pédiatrie*

*Votre assistance au sein de mon jury est un immense honneur pour moi.*

*Je vous remercie véritablement de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et du  
temps sacrifié pour son examination.*

*Je vous remercie également pour votre amabilité et votre indulgence.*



## *Liste des abréviations*



## Abréviations

<b>A</b>	: Adénine
<b>aa</b>	: acide aminé
<b>Ac</b>	: Anticorps monoclonal
<b>ACTH</b>	: Hormone adrénocorticotrope
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AJCC</b>	: American joint committee of cancers
<b>ALM</b>	: Acral Lentiginous Melanoma (mélanome acrolentigineux)
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AMPc</b>	: Adénosine monophosphate cyclique
<b>Arg</b>	: Arginine
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASIP</b>	: Protéine de la signalisation agouti
<b>Asp</b>	: Aspartate
<b>ASP</b>	: Protéine stimulant les agonistes
<b>Bcl2</b>	: B-cell lymphoma 2
<b>BHE</b>	: Barrière hémato-encéphalique
<b>C</b>	: Cytosine
<b>Cash</b>	: Couleur, ordre architectural, symétrie, homogénéité
<b>CCND1</b>	: Cycline D1
<b>CDK</b>	: Kinases dépendantes des cyclines
<b>CDKN2A</b>	: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
<b>CREB</b>	: C-AMP Response Element-binding protein
<b>CSD</b>	: Chronic sun damaged
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CTLA-4</b>	: Cytotoxic T Lymphocytes Associated protein 4
<b>Cys</b>	: Cystéine
<b>DAG</b>	: Diacyl glycérol
<b>DCT</b>	: Dopachrome tautomérase

<b>DTIC</b>	: Dimethyl-triazéno-imidazole-carboxamide
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>G</b>	: Guanine
<b>GM-CSF</b>	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes–macrophages
<b>GP100</b>	: Glycoprotéine 100
<b>HAP</b>	: Phenylalanine hydroxylase
<b>His</b>	: Histidine
<b>HMG</b>	: Groupe à haute mobilité
<b>ICP</b>	: Inhibiteurs de check-point immunologique
<b>IFN2b</b>	: Interféron alpha 2b
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IL-2</b>	: Interleukine
<b>Ile</b>	: Isoleucine
<b>inj</b>	: Injection
<b>IRAE</b>	: Evénements indésirables d'origine immunitaire
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	: Intra-veineux
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>kg</b>	: Kilogramme
<b>LAMP</b>	: Protéines membranaires associées aux lysosomes
<b>LDH</b>	: Lactate deshydrogenase
<b>L-DOPA</b>	: L-tyrosine en L-3,4- dihydroxyphénylalanine
<b>LEF1</b>	: Lymphoid enhancer-binding factor-1
<b>Leu</b>	: Leucine
<b>LMM</b>	: Mélanome lentigineux malin (),
<b>LT</b>	: Lymphocytes T
<b>LVI</b>	: Invasion lymphovasculaire
<b>MAPK</b>	: Mitogen-activated protein kinases
<b>MC1R</b>	: Récepteur de mélanocortine 1
<b>MEK</b>	: Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)

<b>MeISC</b>	: Cellules souches mélanocytaires
<b>Met</b>	: Méthionine
<b>mg</b>	: Milli gramme
<b>min</b>	: Minute
<b>MITF</b>	: Microphthalmia-associated Transcription Factor
<b>mm</b>	: Millimètre
<b>MSH</b>	: Melanocyte stimulating hormone
<b>MTIC</b>	: (5-(3-méthyltriazén-1-yl) imidazole-4-carboxamide),
<b>MUI</b>	: Milli unité internationale
<b>NCC</b>	: Neural crest cellule
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NER</b>	: Réparation de l'excision nucléotidique
<b>NF1</b>	: Suppresseur de tumeur neurofibromin
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NM</b>	: Mélanome nodulaire
<b>NRAS</b>	: Neuroblastoma RAS
<b>ONECUT- 2</b>	: domaine de coupe 2
<b>P90RSK</b>	: Kinase ribosomale p90 S6
<b>PAX</b>	: paired box gene 3
<b>PD-1</b>	: Programmed cell death protein-1
<b>PKC</b>	: Protéine kinase C
<b>POMC</b>	: Pro-opiomélanocortine
<b>Pro</b>	: Proline
<b>PS-100</b>	: Protéine sérique
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and TENsin homolog
<b>RACK-I</b>	: Récepteurs de la C-kinase activé
<b>RCM</b>	: Microscopie confocale à réflexion
<b>SC</b>	: Sous cutané
<b>SCF</b>	: Facteur de cellules souches
<b>SG</b>	: Survie globale médiane

<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SNB</b>	: Biopsie du ganglion sentinelle
<b>SOX</b>	:SRY -related HMG-box
<b>SPF</b>	:Facteur de protection solaire
<b>SSM</b>	: Superficial Spreading Melanoma (mélanome superficiel extensif)
<b>SSP</b>	: Médiane
<b>TDE</b>	: Element distal de tyrosinase
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie (ou scanner)
<b>TEP-FDG</b>	: Tomographie par émission de positons au 18- fluorodéoxyglucose
<b>TERT</b>	: Telomerase reverse transcriptase
<b>TGF-β</b>	: Facteur de croissance transformant bêta
<b>Thr</b>	: ThréonineT :thymine
<b>TIL</b>	: Lymphocyte infiltrant la tumeur
<b>TNM</b>	: Tumeur, nodal, métastatique
<b>Trp</b>	: Tryptophan
<b>T-VEC</b>	: Talimogène laherparepvec
<b>TYR</b>	: Tyrosinase
<b>TYRP</b>	: Tyrosine related protein
<b>V</b>	: Valine
<b>VEGF</b>	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>Wnt</b>	: Site d'integration sans ailes
<b>XP</b>	: Xeroderma Pigmentosum



*Liste  
des illustrations*



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Carte d'identité de la peau chez l'adulte .....	4
<b>Figure 2:</b> Représentation des différentes couches de la peau .....	6
<b>Figure 3:</b> Emplacement des mélanocytes dans l'épiderme .....	7
<b>Figure 4:</b> Initiation de la neurulation .....	8
<b>Figure 5</b> Voies de migration des cellules de la crête neurale du tronc et leurs dérivés pendant la période embryonnaire .....	9
<b>Figure 6:</b> Illustration d'un melanocyte en contact avec plusieurs kératinocytes .....	10
<b>Figure 7:</b> Différentiation des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes .....	12
<b>Figure 8:</b> Mélanogenèse et migration vers les kératinocytes .....	13
<b>Figure 9:</b> Schéma montrant la voie mélanogénique qui se produit dans le mélanosome en présence de la TYR, TYRP1 et TYPR2, conduisant à la production d'eumélanine et / ou de phéomélanine. ....	14
<b>Figure 10:</b> Biosynthèse moléculaire de la mélanine. ....	15
<b>Figure 11:</b> Schéma simplifié de la mélanogenèse .....	15
<b>Figure 12:</b> L'eumélanine et la phéomélanine sont synthétisées dans les mélanosomes des mélanocytes par une série de réactions qui sont catalysées par des enzymes mélanogéniques spécifiques (noir). ....	17
<b>Figure 13:</b> Effets des rayons UVs sur le kératinocyte .....	19
<b>Figure 14:</b> (a) Le MITF est impliqué dans l'induction du mélanome, la différenciation des mélanocytes, la progression du cycle cellulaire et la survie. Les lignes roses représentent les gènes cibles du MITF, qui comprennent les gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire (p21 et INK4a), la prolifération cellulaire (TBX2 et CDK2), la survie cellulaire (BCL2) ou la différenciation (TYR, TYRP1, DCT, MART1, AIM-1 et PMEL17). Les lignes noires représentent certaines des voies de signalisation liées au MITF, telles que les facteurs de croissance (GF), qui conduisent à l'activation des récepteurs de la tyrosine kinase (TK) suivie d'une cascade de phosphorylation, et de l' $\alpha$ -MSH. (b) Gènes cibles du MITF. MITF-M régule la transcription de plusieurs gènes en se liant à des séquences spécifiques, en tant que sous-ensemble de boîtes E, présentes dans des éléments promoteurs ou amplificateurs contenant le consensus CATGTG, CACATG ou CACGTG. Le MITF régule de multiples cibles dans les mélanocytes et les cellules de mélanome impliqués dans divers processus cellulaires tels que le contrôle du cycle cellulaire, la survie, la motilité, l'invasion et la différenciation et / ou la pigmentation. ....	21
<b>Figure 15:</b> Le MITF contrôle activement le programme de différenciation. Le schéma affiche les différents gènes cibles du MITF impliqués dans les voies de signalisation pigmentaires, la	

morphologie des mélanocytes et la biogenèse, la structure, le fonctionnement et le transport des mélanosomes .....	22
<b>Figure 16:</b> Induction de la crête neurale ectodermique principalement par la Wnt .....	23
<b>Figure 17:</b> Régulation positive de la mélanogenèse par SOX9. L'AMPC est élevé après le rayonnement UVB et l'expression de l'a-MSH. L'a-MSH active la voie PKA pour phosphoryler le CREB et réguler à la hausse SOX9. CREB et SOX9 activés induisent l'expression du gène MITF. La régulation positive du MITF induit l'expression de TYR conduisant à l'induction de la mélanogenèse. L'irradiation UVB régule à la hausse SOX9 et active le promoteur MITF suivi de l'induction TYRP2 .....	25
<b>Figure 18:</b> Voies de transcription autonomes cellulaires impliquant des gènes Sox dans le développement des mélanocytes. Les gènes et voies qui ont été identifiés à ce jour à un seul stade mélanocytaire se distinguent par leur couleur, comme suit: développement des mélanoblastes uniquement = bleu (Sox5), mélanocytes dermiques uniquement = brun (Sox9), mélanome uniquement = violet (régulation Sox9 et Sox10 de Nestin) .....	27
<b>Figure 19:</b> (A) variation géographique de l'incidence du mélanome; (B) Variation géographique de la mortalité du mélanome .....	31
<b>Figure 20:</b> incidence du mélanome selon l'age de 2011 à 2015 .....	32
<b>Figure 21:</b> Mécanisme de réparation d'excision nucléotidique des lésions d'ADN du aux rayons UVs .....	38
<b>Figure 22:</b> Aspect clinique d'un SSM .....	41
<b>Figure 23:</b> Mélanome de Dubreuilh de l'arête nasale .....	42
<b>Figure 24:</b> Mélanome de Dubreuilh avec nodule invasif .....	42
<b>Figure 25:</b> Evolution d'un mélanome lentigineux en mélanome lentigineux malin. (A) début, (B) après, (C) stade avancé .....	43
<b>Figure 26:</b> (A) ALM débutant, (B) ALM développé, (C) ALM au stade avancé ulcéré .....	45
<b>Figure 27:</b> ALM sur la plante du pied droit d'un patient de 58 ans évoluant depuis 8 mois .....	45
<b>Figure 28:</b> (A) mélanome nodulaire au stade initial ne répondant pas aux critères ABCD, (B) au stade avancé .....	47
<b>Figure 29:</b> Mélanome CSD et non CSD .....	50
<b>Figure 30:</b> ABCDE .....	52
<b>Figure 31:</b> Algorithme de distinction entre les lésions mélanocytaires et les non mélanocytaires .....	61
<b>Figure 32:</b> (A) vue macroscopique d'un SSM, (B) image dermoscopique de A montrant un réseau de pigment et stries ramifiées .....	62

<b>Figure 33:</b> (A) vue macroscopique d'un nævus bleu, (B) dermoscopie de A montrant une coloration bleutée .....	62
<b>Figure 34:</b> (A) vue macroscopique d'une kératose séborrhéique, (B) dermoscopie de A montrant des ouvertures type comédon (a), plusieurs kystes de type Milia (b) et des fissures (c).....	63
<b>Figure 35:</b> (A) vue macroscopique d'un carcinome basocellulaire. (B) dermoscopie de A .....	63
<b>Figure 36:</b> (A) vue macroscopique d'un angiokératome. (B) dermoscopie de A montrant des lagunes rouges .....	64
<b>Figure 37:</b> Indice de Breslow .....	70
<b>Figure 38:</b> Niveaux d'invasion de Clark .....	71
<b>Figure 39:</b> ulcération .....	71
<b>Figure 40:</b> Voie de signalisation des MAP-kinases .....	80
<b>Figure 41:</b> Rôle primordial de la protéine p53 dans la régulation du cycle cellulaire : en présence de c-myc, la p53 contrôle la division cellulaire, en vérifiant l'intégrité de l'ADN. Si l'ADN n'est pas correct ou si Bcl-2 est absent ou inhibé, on observe une stimulation de la voie de l'apoptose. Si, au contraire, l'ADN a pu être réparé, le cycle cellulaire se poursuit .....	83
<b>Figure 42:</b> Le récepteur MC1R, un récepteur appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G .....	87
<b>Figure 43:</b> Représentation des principaux variants fonctionnel de MC1R .....	88
<b>Figure 44:</b> Mécanismes des ICP immunitaire pour la reconnaissance des cellules cancéreuses .....	95
<b>Figure 45:</b> Représentation de la voie des MAP kinases incellulaires RAS-RAF-MEK-ERK avec RAF muté V600 et sites d'action respectifs des inhibiteurs de kinases .....	101

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I:</b> Caractéristiques des différents stades de développement des mélanosomes lors de la mélanogenèse .....	12
<b>Tableau II:</b> Gènes et cofacteurs qui codent pour les différents types de PKC. ....	24
<b>Tableau III:</b> Les phototypes cutanés classés selon Fitzpatrick .....	34
<b>Tableau IV:</b> Critères d'identification EFG .....	46
<b>Tableau V:</b> Aspects cliniques et histologiques des sous types de mélanome .....	48
<b>Tableau VI:</b> Règle ABCD(E) révisé .....	51
<b>Tableau VII:</b> Règle ABCD de dermatoscopie, décrite par Stolz et al .....	52
<b>Tableau VIII:</b> Check-list en 7 points d'Argenziano .....	53
<b>Tableau IX:</b> Méthode de Menzies .....	54
<b>Tableau X:</b> Classification par stade du mélanome cutané selon l'AJCC -8e édition . ....	67
<b>Tableau XI:</b> Suite stade de la maladie selon la -8e édition AJCC. ....	68
<b>Tableau XII:</b> Niveaux de Clark .....	70
<b>Tableau XIII:</b> Marges d'exérèse chirurgicales recommandées en fonction de l' épaisseur de Breslow, Recommandée par la NCCN .....	90
<b>Tableau XIV:</b> Molécules testées selon le stade du mélanome .....	97
<b>Tableau XV:</b> Ajustement de la posologie du vémurafénib selon le degré de toxicité .....	100
<b>Tableau XVI:</b> principaux paramètres pharmacologiques des thérapies ciblées contre les protéines B-raf et Mek1/2 .....	102
<b>Tableau XVII:</b> type et fréquence des effets indésirables des nouvelles thérapeutiques dans le traitement du mélanome métastatique .....	103
<b>Tableau XVIII:</b> Impact des nouvelles thérapies dans le traitement du mélanome métastatique en matière de SSP et de SG .....	104
<b>Tableau XIX:</b> traitement du mélanome approuvé par la US FDA .....	105
<b>Tableau XX:</b> Traitement standard du mélanome en fonction du stade .....	106
<b>Tableau XXI:</b> Recommandations sur l'intérêt du dosage de PS100 et LDH.....	108
<b>Tableau XXII :</b> Analyse des recommandations existantes .....	110
<b>Tableau XXIII:</b> Principales recommandations .....	111
<b>Tableau XXIV:</b> Risque de récurrence et risque de décès à 5 et à 10 ans .....	114

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre 1 : Rappel de la peau</b> .....	4
1-1- Organisation de la peau.....	4
1-1-1 Épiderme .....	5
1-1-2 Jonction dermo-épidermique.....	5
1-1-3 Derme ou corium .....	6
1-1-4 Hypoderme.....	7
1-2 Développement normal des mélanocytes .....	7
1-2-1 Mélanocytogenèse .....	8
1-2-2 Mélanosome .....	11
1-2-3 Mélanogenèse.....	13
1-2-4 Régulation moléculaire de l'activité enzymatique dans la mélanogenèse .....	16
1-2-4-1 $\alpha$ -MSH .....	18
1-2-4-2 Facteur de transcription associé à la microphthalmie (MIFT) .....	19
1-2-4-3 Voie Wnt/bêta caténine.....	22
1-2-4-4 Protéine kinase C .....	23
1-2-4-5 SOX .....	24
1-2-4-6 Protéine Paired box .....	27
<b>Chapitre 2 : Mélanome cutané</b> .....	30
2-1 Épidémiologie.....	30
2-1-1 Incidence .....	30
2-1-1-1 Ethnicité .....	30
2-1-1-2 Géographie .....	30
2-1-1-3 Age .....	31
2-1-1-4 Sexe .....	32
2-1-1-5 Emplacement.....	32
2-1-2 Mortalité.....	33
2-2 Facteur de risque.....	33
2-2-1 Facteur endogène.....	33

2-2-1-1 Phototypes .....	33
2-2-1-2 Histoire personnelle et familiale ( prédisposition génétique ).....	35
2-2-1-3 Nævi.....	36
2-2-1-4 Antécédents médicaux .....	37
2-2-1-5 Réparation de l'excision nucléotidique (NER) .....	38
2-2-2 Facteur exogène.....	39
2-2-2-1 Age .....	39
2-2-2-2 Exposition au soleil .....	39
2-2-2-3 Bronzage artificiel .....	40
2-2-2-4 Profession.....	40
2-3 Clinique.....	40
2-3-1 Classification du mélanome cutané .....	40
2-3-1-1 Classification anatomo-clinique .....	40
2-3-1-1-1 Mélanome à propagation superficielle (SSM).....	41
2-3-1-1-2 Mélanome lentigineux malin (LMM) ou Melanome de Dubreuil.....	42
2-3-1-1-3 Mélanome acro-lentigineux (ALM) .....	44
2-3-1-1-4 Mélanome nodulaire (NM) .....	46
2-3-1-2 Classification selon l'exposition au soleil.....	49
2-3-2 Diagnostic clinique .....	50
2-3-2-1 Diagnostic positif.....	50
2-3-2-1-1 Analyse visuelle de la peau .....	51
2-3-2-1-2 Score dermatologique total .....	52
2-3-2-1-3 Liste de vérification en sept points d'argenziano .....	53
2-3-2-1-4 Méthode de Menzies.....	54
2-3-2-1-5 Liste de contrôle en trois points .....	54
2-3-2-1-6 Dermoscopie .....	55
2-3-2-1-7 Microscopie confocale à réflexion (RCM) .....	56
2-3-2-2 Diagnostic histopathologique.....	57
2-3-2-3 Diagnostic histochimique.....	59
2-3-2-4 Diagnostic moléculaire .....	59

2-3-2-5 Diagnostique différentiel.....	60
2-4 Pronostic.....	65
2-4-1 Critères cliniques du pronostic .....	68
2-4-2 Critères histologiques du pronostic.....	68
2-4-2-1 Indice de Breslow .....	69
2-4-2-2 Niveau d'invasion de Clark.....	70
2-4-2-3 Ulcération.....	71
2-4-2-4 Hyperplasie épidermique. ....	72
2-4-2-5 Taux mitotique .....	72
2-4-2-6 Microsatellites .....	73
2-4-2-7 Lésions en transit.....	73
2-4-2-8 Invasion lymphovasculaire (LVI).....	74
2-4-2-9 Infiltration lymphocytaire de la tumeur .....	74
2-4-2-10 Régression tumorale .....	75
2-4-2-11 Nécrose .....	75
2-4-2-12 Technique du ganglion sentinelle .....	75
2-4-3 Facteur biologique .....	76
<b>Chapitre 3 : Génétique et prédisposition génétique.....</b>	<b>78</b>
3-1 Oncogenèse du mélanome.....	78
3-2 Les changements épigénétiques.....	78
3-3 Gènes impliqués dans le mélanome .....	79
3-3-1 Gène BRAF.....	80
3-3-2 Gène CDKN <sub>2</sub> A .....	81
3-3-3 Gène TP53.....	82
3-3-4 Voie C kit.....	84
3-3-5 Gène de la Bêta-caténine.....	84
3-3-6 Gène APAF-1 .....	85
3-3-7 Gène RAS .....	85
3-3-8 Gène PTEN .....	85
3-4 Gènes de faible pénétrance.....	86

<b>Chapitre 4 : Prise en charge et traitement</b> .....	90
4-1 Excision chirurgicale .....	90
4-2 Curage ganglionnaire (technique du ganglion sentinelle) .....	90
4-3 Radiothérapie palliative .....	90
4-4 Traitement adjuvant du mélanome métastatique : Immunothérapie.....	91
4-4-1 Interféron alpha 2b (IFN2b) .....	91
4-4-2 Cytokines .....	92
4-4-3 Immunothérapie adoptive.....	93
4-4-4 Vaccins anti-mélanome.....	93
4-4-5 Inhibiteurs de check-point immunologique (ICP) .....	94
4-4-5-1 inhibiteurs de CTLA-4.....	94
4-4-5-2 Inhibiteur PD-1 .....	96
4-4-5-3 Talimogène laherparepvec (T-VEC) .....	97
4-5 Chimiothérapie cytotoxique .....	98
4-5-1 Dacarbazine (Déticène®).....	98
4-5-2 Témazolomide (Témodal®).....	98
4-6 Thérapies ciblées .....	99
4-7 Evolution et surveillance du mélanome .....	107
4-8 Prévention .....	112
4-8-1 Prévention primaire .....	112
4-8-2 Prévention secondaire .....	114
<b>Conclusion</b> .....	115
<b>Résumés</b> .....	118
<b>Références bibliographiques</b> .....	122



# *Introduction*



Le mélanome est un cancer, particulièrement agressif et métastatique, des cellules de la peau appelées mélanocytes. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme à force d'être agressée par les UVs par exemple et se multiplie de manière anarchique afin de donner une lésion dite tumeur maligne.

Le mélanome cutané est la forme la plus grave des cancers de la peau. Il constitue par sa fréquence, son coût et sa mortalité un réel problème de santé public qui n'a cessé d'augmenter durant ces dernières décennies (1).

Environ 650 000 individus dans le monde vivent aujourd'hui avec un mélanome (prévalence). Et plus de 100 000 mélanomes sont constatés chaque année dans le monde, dont un peu plus de 62 000 en Europe (2). Le mélanome représente 3,3 milliards de dollars sur les 8,1 milliards de dollars de tous les montants annuels directs du cancer cutané. Bien qu'il représente encore moins de 5% de toutes les tumeurs malignes cutanées, le mélanome révèle la majorité des décès par cancer de la peau (3).

On reconnaît comme facteur essentiel les expositions solaires excessives, plus particulièrement les coup de soleil reçus pendant le jeune âge (4).

Si le mélanome est diagnostiqué à ses débuts, la résection de la lésion est associée à des taux de survie favorables. Cependant, c'est une tumeur qui a tendance à métastaser au-delà de son site principal, à la fois radialement et verticalement. Une fois au stade avancé (épaisseur de la lésion augmente selon l'indice de Breslow), la chirurgie n'est plus suffisante et la maladie devient plus difficile à traiter. Le pronostic à long terme après métastases est donc sombre (5).

De là, il existe une corrélation presque linéaire entre l'épaisseur tumorale et mortalité. Les études faites sur les patients atteints rapportent une survie à 5 ans de 95% pour les lésions fines (<1mm) et de l'ordre de 42 à 65% pour les tumeurs épaisses (>4 mm) (4).

Ainsi, l'identification et le traitement hâtif sont des outils cliniques essentiels pour minimiser la mortalité.

L'objectif du présent travail est d'étudier les facteurs de risques génétiques associé au développement du mélanome cutané, en mettant l'accent sur les points clé du dépistage et la prise en charge précoce des patients à risque.



***Chapitre 1 :***  
***Rappel de la peau***



# Chapitre 1 : Rappel de la peau

## 1-1- Organisation de la peau

Le corps humain est incroyablement complexe et structuré. Il est composé de cellules, de tissus et d'organes qui coordonnent entre eux et fonctionnent en harmonie. La peau, souvent réduite à une simple membrane cutanée, est à vrai dire un organe par définition, composé de 4 types de tissus.

En fait, la peau est l'un des plus grand et lourd élément anatomique. Elle s'étend sur une surface de 2 m<sup>2</sup> et pèse en moyenne pour un adulte 4 à 5 kilos (9-11 pounds), ce qui équivaut à 7% du poids total du corps. Avec ses dérivées (glandes sébacées, glandes sudoripares, cheveux et ongles) et ses structures accessoires (vaisseaux et nerfs), la peau fait partie du système tégumentaire. Cet organe, à part entier, joue un rôle crucial dans l'homéostasie. Dotée d'une remarquable imperméabilité, elle forme une barrière protégeant le corps d'éventuelles agressions physiques, chimiques et biologiques (choc, UV, bactérie, virus, pollution..) (6). Elle protège contre la déshydratation et participe à la régulation thermique par la présence de poils et le phénomène de sudation. Elle contribue aussi, en présence de radiations UVs, à la synthèse de la vitamine D à partir du cholestérol. Cette dernière est nécessaire à l'absorption intestinal du calcium et du phosphore qui, quant à eux assurent la minéralisation des os, des cartilages et des dents.

Abritant des cellules immunitaires parmi les siennes, elle est capable de reconnaître tout corps étranger à sa surface et activer son système de défense. Ainsi, habile d'une extrême sensibilité grâce à la présence de milliers de récepteurs nerveux, elle perçoit les différents stimuli du milieu extérieur tel que le froid, la chaleur, la pression (d'où le sens du toucher) et la douleur. Ce qui fait d'elle un organe sensoriel par excellence. Et enfin, elle assure une fonction primordiale psychosociale qui n'est autre que l'apparence physique (7,8) .

- Surface : 1,8 m<sup>2</sup>
- Poids : 4,5 kg
- Épaisseur moyenne : 1,2 mm
- Rapport surface/épaisseur : 150 000
- 5 millions de follicules pilo-sébacés
- 3 millions de glandes sudoripares eccrines
- ph 4,2 à 6,1 (manteau acide) avec variations régionales

**Figure 1:** Carte d'identité de la peau chez l'adulte (18).

## Différentes couches de la peau

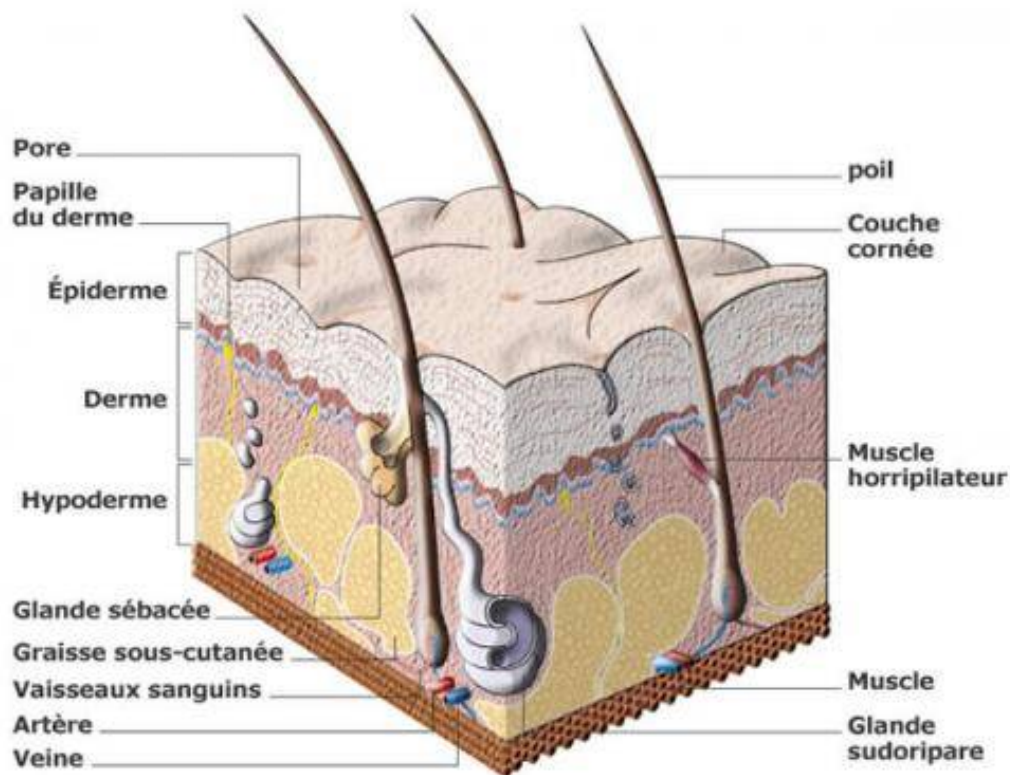
La peau est constituée de trois couches qui sont de l'extérieur vers l'intérieur: l'épiderme, le derme et l'hypoderme ( figure 2).

### **1-1-1 Épiderme**

L'épiderme est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique, mesurant de 1 à 4 millimètres selon les zones (environ 0,1 millimètre aux paupières, 1 millimètre au niveau des paumes et des plantes de pieds). Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée (9). Il contient différents types de cellules et est organisé en quatre strates : la couche cornée, la couche granuleuse, la couche épineuse (couche de Malpighi) et en dernier la couche basale qui loge les mélanocytes, cellules qui fabriquent le pigment responsable de la couleur de la peau: la mélanine. Dépourvu de vaisseaux sanguins, l'épiderme doit compter sur le derme pour se nourrir par diffusion. En revanche, il est très riche en terminaisons nerveuses. (7).

### **1-1-2 Jonction dermo-épidermique**

Comme son nom l'indique, c'est le connecteur entre l'épiderme et le derme. Cette contiguïté contrôle l'adhésion et les échanges entre ces deux couches. Elle est constituée d'une matrice extracellulaire fibrillaire produite conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes et a une fonction cruciale dans l'organisation spatiale et l'architecture de l'épiderme car elle supervise l'ancrage et donc la polarité des kératinocytes à prolifération basale et d'autres types de cellules épidermiques (10,11).



**Figure 2:** Représentation des différentes couches de la peau (125).

### 1-1-3 Derme ou corium

Principal tissu de soutien de la peau, il lui garanti sa rigidité et sa solidité. C'est un réseau conjonctif principalement composé de fibroblastes; cellules productrices de fibres de collagènes et de fibres élastiques. Ces derniers confèrent à la peau sa souplesse et son élasticité.

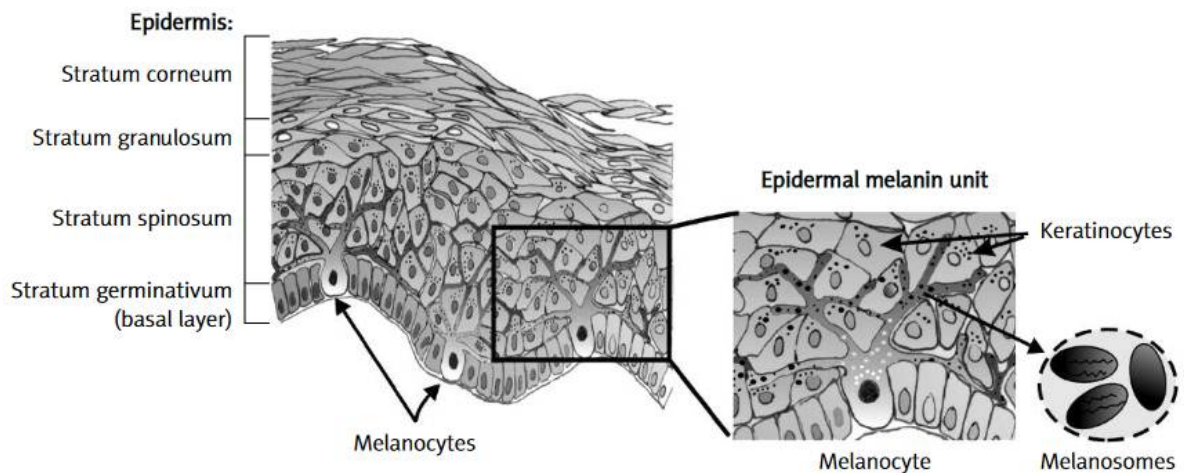
Cette couche accueille de même des vaisseaux sanguins, lymphatiques et des terminaisons nerveuses. Elle est également le siège des follicules pileux, des glandes sudoripares et des glandes sébacées. Tous ces composant assurent sans cesse l'hydratation, la nutrition et la cicatrisation de la peau, mais aussi concourent à la protection du corps contre les agressions (7).

### 1-1-4 Hypoderme

C'est la couche la plus profonde, interface entre le derme et les zones mobiles (muscle, tendons, ligaments..). Elle est constituée d'un tissu conjonctif richement vascularisé et d'un tissu adipeux qui amortie les chocs et isole du froid. Il emmagasine l'énergie sous forme de graisses qui peuvent être réquisitionnée en cas de sous alimentation. Il produit également la vitamine D et régule la température corporelle. Et plus la zone est soumise à des traumatismes, plus l'épaisseur de l'hypoderme augmente comme c'est le cas des fesses et hanches chez les femmes et de l'abdomen chez les hommes (7).

### 1-2 Développement normal des mélanocytes

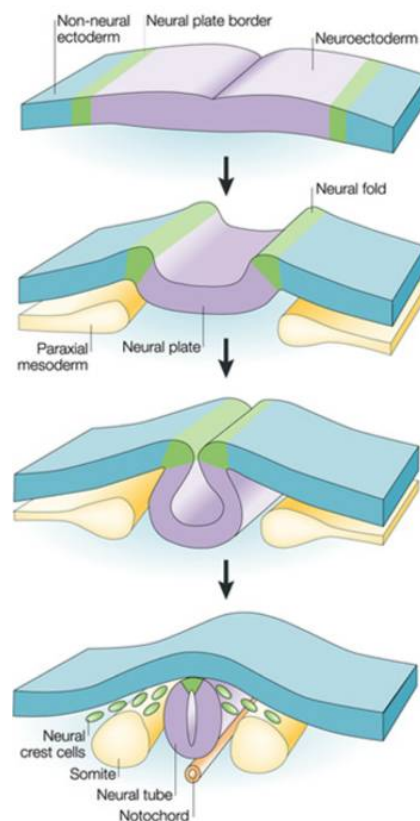
Les mélanocytes sont des cellules dendritiques du neuroectoderme. Ils sont en nombre de 1200/mm<sup>2</sup> indépendamment de l'ethnicité et sont localisés non seulement dans l'oreille interne, la rétine, le système cardiovasculaire, les tissus adipeux et les leptoméninges mais surtout dans l'assise basal de l'épiderme et des follicules pileux (12,13).



**Figure 3:** Emplacement des mélanocytes dans l'épiderme (13) .

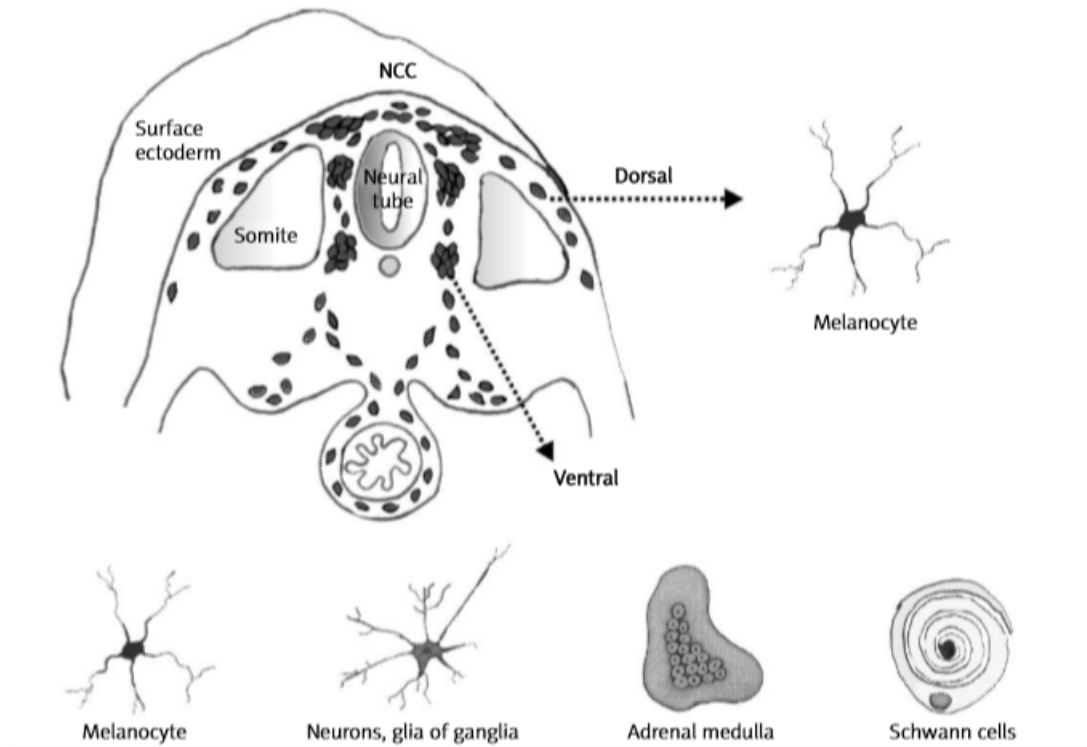
### 1-2-1 Mélanocyto-genèse :

Les mélanocytes et leurs précurseurs, les mélanoblastes ont une origine embryonnaire commune. Ils dérivent des cellules multipotentielles de la crête neurale (NCC) qui, elles-mêmes proviennent du tube neural à la troisième semaine du développement embryonnaire (figure 4). Une grande partie des NCC, à ce stade déjà spécialisées, se délaminent et migrent dorsolatéralement (entre l'ectoderme et les somites) par un processus de transition épithéliale mésenchymateuse (par migration, prolifération et différenciation) pour aboutir à des structures et tissus spécialisés dans l'embryon en formation. La position antéro-postérieure à laquelle les NCC se détachent définit largement leur sort et, sur la base de ce positionnement, la crête neurale est subdivisée en cinq groupes qui se chevauchent (crânien, vagal, sacré, tronc et cardiaque). La crête neurale dans la région du tronc donne naissance entre autres aux mélanocytes, aux neurones et à la glie (14). L'autre partie des NCC migrent ventralement et peuvent également aboutir à des mélanocytes.



**Figure 4:** Initiation de la neurulation (124) .

Trunk NCC

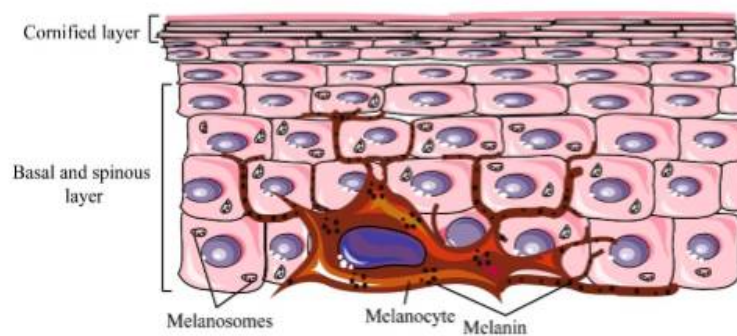


**Figure 5** Voies de migration des cellules de la crête neurale du tronc et leurs dérivés pendant la période embryonnaire (13) .

Les cellules de la crête neurale embryonnaire se différencient pour parvenir à des mélanoblastes via des cellules progénitrices bipotentes mélanoblastes positives-SOX10. Les mélanoblastes expriment par la suite le MITF, TYRP2 et KIT et colonisent le follicule pileux embryonnaire où une partie de mélanoblastes se différencie en mélanocytes fonctionnels. Tandis que le reste se dédifférencie (perd l'expression de MITF et KIT mais pas TYRP2 / DCT (DOPAchrome tautomérase) ) pour former des cellules souches mélanocytaires (MelSC) qui reconstituent les mélanocytes différenciés. Le maintien de la population de mélanocytes dépend donc de la présence de MelSC, une population au repos qui reste présente dans la région bombée du follicule pileux et qui exprime TYRP1 et TYRP2, mais qui manque d'expression TYR. L'expression de Bcl2 est essentielle pour la survie des MelSC alors que le MITF est fondamental à leur maintien et ceux en empêchant la différenciation / pigmentation prématurée. Le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) maintient pareillement les MelSC dans un état de repos. Les ligands Wnt poussent les MelSC à proliférer pour donner

les cellules précurseurs des mélanocytes. La voie de signalisation Wnt entraîne une transformation des MelSC en mélanocytes, tandis que son inhibition conserve le phénotype MelSC. La voie WNT cible PAX3, SOX10 et MITF. PAX3 empêche la différenciation terminale des MelSC en mélanocytes, un processus antagonisé par la  $\beta$ -caténine (12) .

La fonction constitutive des mélanocytes est l'élaboration de la mélanine au sein d'organites spécialisés appelés mélanosomes. Ceux ci sont ensuite transférés après déplacement le long des dendrites mélanocytaires aux kératinocytes environnants par contact, qui à leur tour transportent ce pigment aux cellules exposées aux rayons UV qui le dégradent. Chaque mélanocyte approvisionne environ 36 kératinocytes avoisinants et constituent tout deux un ensemble fonctionnel nommé unité épidermique de mélanisation (12) et sa taille est identique outre l'ethnicité et ne varie que selon les zones du corps. Quant aux kératinocytes, ils contrôlent la croissance et l'activité des mélanocytes par le biais d'un système de facteurs de croissance paracrine et de molécules d'adhésion cellulaire. Le ratio mélanocyte épidermique/ kératinocytes basaux épidermiques est de 1/10 (13) .



**Figure 6:** Illustration d'un mélanocyte en contact avec plusieurs kératinocytes (12) .

Les études microscopiques ont démontrées que les mélanocytes étaient reconnaissable par les techniques immunohistochimiques ou encore par les colorations argentiques. Leur aspect à l'état mature est dendritique, de forme ovale ou fusiforme et plus petit que les kératinocytes (13) .

## 1-2-2 Mélanosome

Les mélanosomes sont généralement définis comme des organites liés aux lysosomes, comme les corps denses et les granules  $\alpha$  dans les plaquettes. Ils sont probablement originaire du réticulum endoplasmique des mélanocytes. Leur développement nécessite la présence de tyrosinase, TYRP1 et TYRP2. La tyrosinase est synthétisée dans les ribosomes du réticulum endoplasmique et est transportée vers l'appareil de Golgi où elle subit la glycosylation, qui est un processus fondamental pour sa structure normale et ses fonctions. En effet, les mélanosomes affichent un pH luminal acide et contiennent des hydrolases lysosomales, des protéines membranaires associées aux lysosomes (LAMP) et des protéines membranaires intégrales spécifiques, dont le transport est régulé en ciblant des mécanismes typiques des lysosomes, notamment le tri des signaux et des adaptateurs. L'acheminement des mélanosomes est associé à la mélanogénèse et se déroule suivant une voie périnucléaire à centrifuge (15).

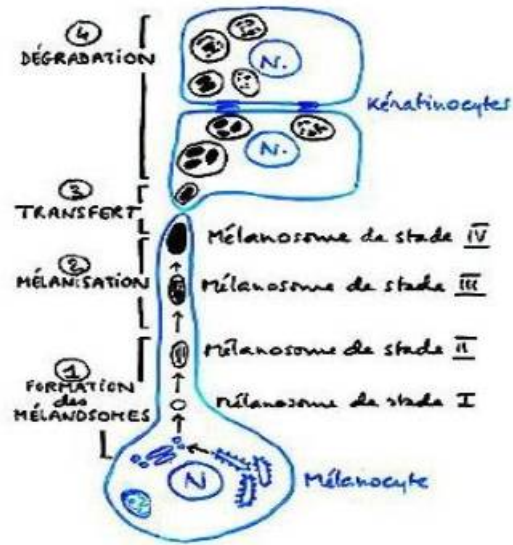
On distingue morphologiquement 4 stades de maturation d'un mélanosome (Tableau I)(16).

Pré-mélanosomes blancs, non pigmentés :

- Stade 1 : c'est de petites vésicules rondes à matrice amorphe essentiellement composées de glycoprotéines (Pmel17, aussi appelé GP100 et MART-1).
- Mélanosome au stade 2 : caractérisé par une matrice fibrillaire structurée et organisée. La tyrosinase est toujours inactive jusque là.

Mélanosomes pigmentés :

- Stade 3 : on note le début de la production de la mélanine, où le pigment est déposé sur les protéines fibrillaires.
- Stade 4 : le mélanosome est de forme ellipsoïdale particulière dite en ballon de rugby, de couleur marron foncé à noir car le pigment remplit complètement l'organite et la tyrosinase n'est plus active. Cette singularité morphologique est due à l'existence de fibres protéiques de nature amyloïde qui servent de support physique à l'emprisonnement de la mélanine. Le composant fondamental de ces fibres est une protéine transmembranaire appelée Pmel17. Ces mélanosomes pigmentés sont ensuite transférés aux kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme.



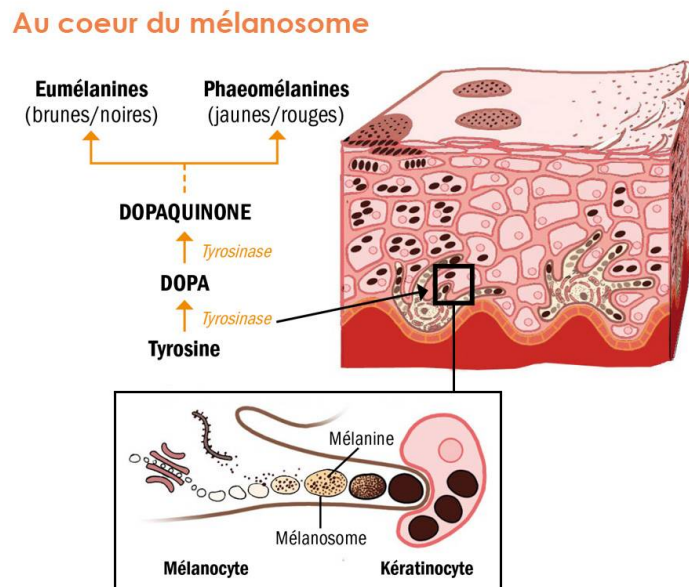
**Figure 7:** Différentiation des mélanosomes et leur transfert aux kératinocytes (86) .

**Tableau I:** Caractéristiques des différents stades de développement des mélanosomes lors de la mélanogenèse (13) .

Caractéristique du mélanome	Stade I	Stade II	Stade III	Stade
forme	sphérique	allongé	ellipsoïdale	ellipsoïdale
Structure interne	-	Matrice fibrillaire visible	Matrice fibrillaire visible	Matrice fibrillaire couverte par la mélanine polymérisé
TYR	-	+	+	+
TYPR1	-	+	+	+
TYPR2	-	+	+	+
Synthèse de mélanine	-	-	Commence sur les fibrilles internes	Rempli de mélanine
couleur			marron	Marron foncé- noir

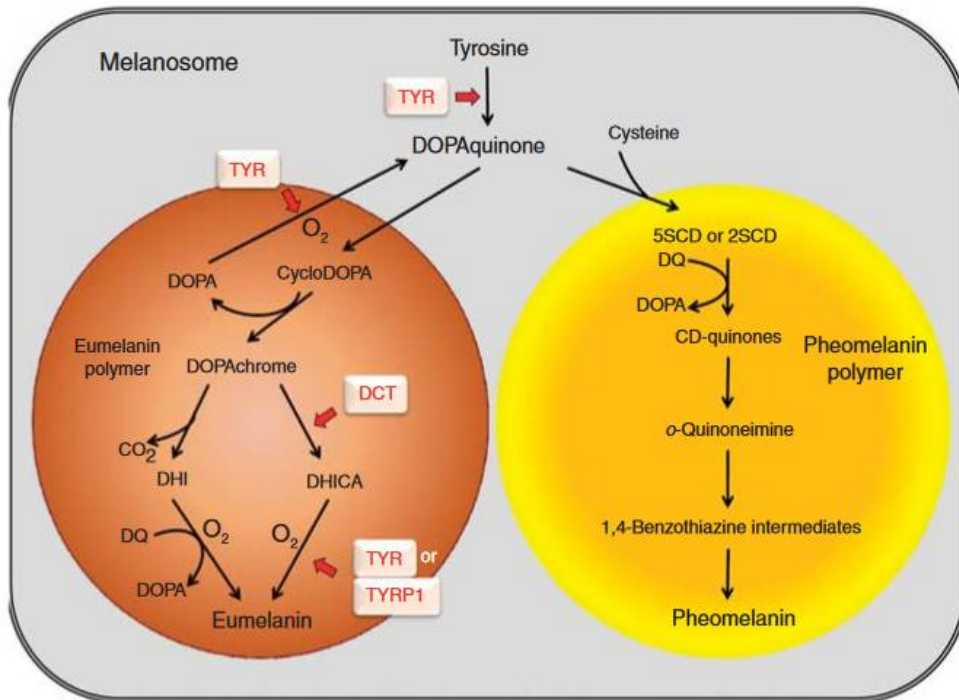
### 1-2-3 Mélanogénèse

La mélanogénèse désigne la production de la mélanine. Elle a lieu dans les mélanosomes des mélanocytes. Il existe par ailleurs d'autres cellules qui fabriquent la mélanine notamment les cellules d'épithélium pigmentées de la rétine, l'épithélium de l'iris, le corps ciliaires de l'œil, quelques neurones et adipocytes. On distingue deux types de mélanine : l'eumélanine, un pigment de couleur brun-noir et la phéomélanine, de couleur jaune-rouge. Synthétisé respectivement dans les eumélanosomes et les phéomélanosomes. Les eumélanines ont un rôle photoprotecteur contre les UVs. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines génèrent des radicaux libres potentiellement mutagènes pour l'ADN, ce qui justifie leur caractère carcinogène (13).



**Figure 8:** Mélanogénèse et migration vers les kératinocytes (70) .

La mélanogénèse fait intervenir 3 principales enzymes: la TYR, la DCT et la TYRP-1.( figure 9)



**Figure 9:** Schéma montrant la voie mélanogénique qui se produit dans le mélanosome en présence de la TYR, TYRP1 et TYRP2, conduisant à la production d'eumélanine et / ou de phéomélanine. (13)

La L-phénylalanine dans le cytosol peut être convertie en tyrosine par la phénylalanine hydroxylase (HAP) afin de servir de substrat à la TYR (12).

Celle-ci est l'enzyme clé qui déclenche la cascade de réaction qui parvient à la synthèse des deux pigments mélaniques. De ce fait, elle assure l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-3,4- dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) et ensuite l'oxydation de ce composé en dopaquinone. À partir de la dopaquinone les voies de synthèse divergent (17). En présence d'une quantité suffisante de cystéine, la dopaquinone s'engage dans le chemin des phéomélanines; sinon, elle s'oriente dans la voie des eumélanines où une enzyme de la même famille que la tyrosinase, la TRP1, intervient après la TRP2 (18).

Au cours de la mélanogénèse, la tyrosine et la L-DOPA servent d'essence à la TYR. Ils agissent également comme agents de bio-régulation pour d'autres fonctions cellulaires. Celles-ci incluent la formation de dendrites et l'amélioration de la migration cellulaire (par la régulation négative de la protéine kinase C (PKC)). De plus le pH des mélanosomes détermine le taux de production pigmentaire et les rapports eumélanine / phéomélanine (12).

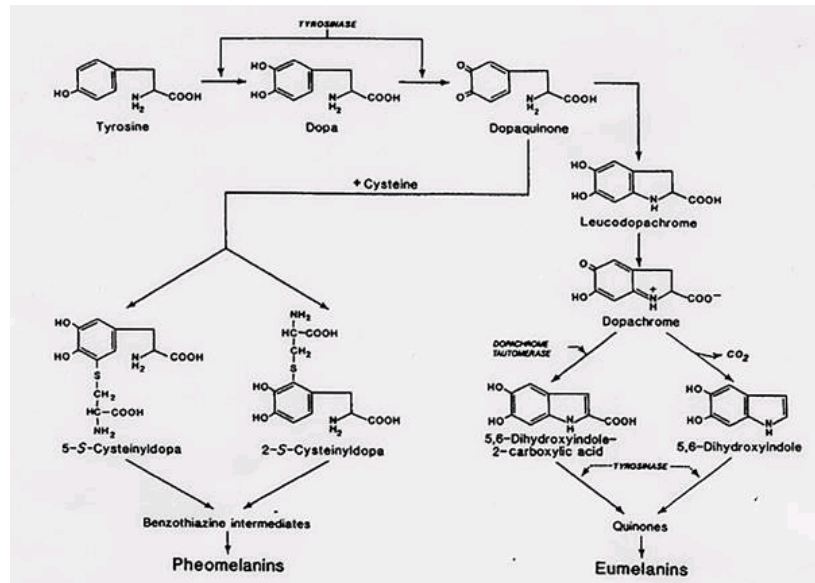


Figure 10: Biosynthèse moléculaire de la mélanine. (122)

Les intermédiaires de la mélanogénèse sont des produits cytotoxiques tel que les quinones et le peroxyde hydrogène. C'est pour cette raison que la biosynthèse se fait dans les mélanosomes (13).

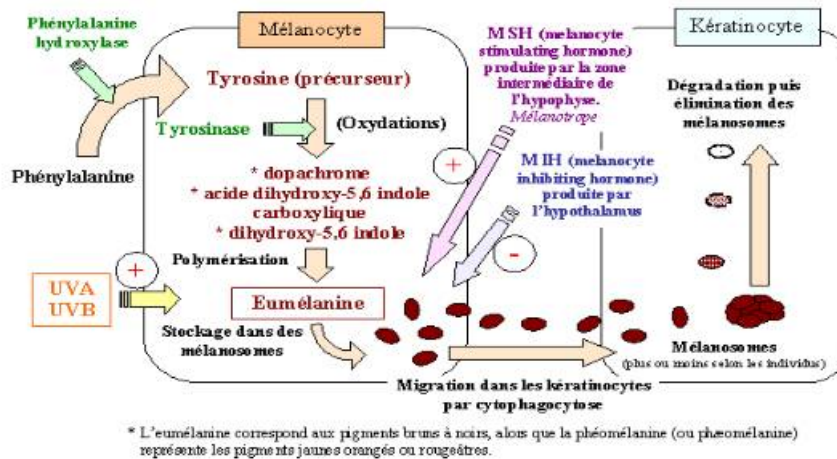
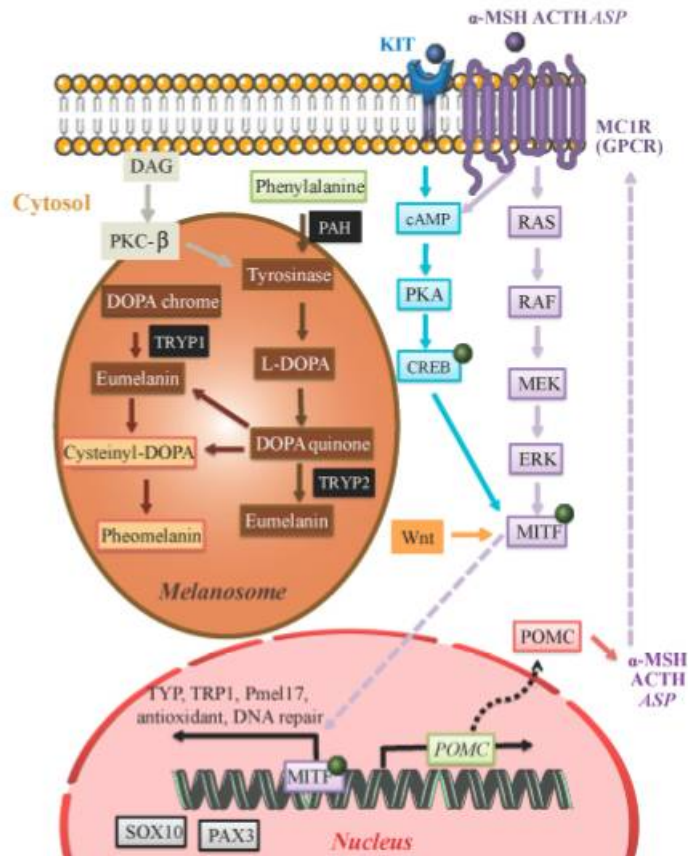


Figure 11: Schéma simplifié de la mélanogénèse (86) .

### 1-2-4 Régulation moléculaire de l'activité enzymatique dans la mélanogenèse

La pigmentation est connue pour être dirigée par plus de 125 gènes distincts. Ces derniers contrôlent les fonctions clés qui sont essentielles aux mélanoblastes à savoir la différenciation cellulaire et la survie, la biogenèse et la fonction des mélanosomes (12).

La synthèse d'eumélanine et/ou phéomélanine est régulée physiologiquement par le récepteur de mélanocortine 1 (MC1R), qui est situé à l'extrémité télomérique du chromosome 16q24.3 modulé par ses ligands opposés, la protéine de la signalisation agouti (ASIP) et la mélanostimuline ou la mélanocyte stimulating hormone (MSH). Le MC1R est une protéine hautement polymorphe avec plus de 100 variantes rapportées, membre d'un sous-groupe de récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G de classe A qui comprend du MC1R à MC5R et est exprimé par de nombreux types de cellules, y compris les mélanocytes de la peau. Le MC1R est le récepteur des peptides synthétisés dans l'hypophyse, dérivés de la proopiomélanocortine, tels que MSH- $\alpha$  et l'Adrénocortico Trophic Hormone (ACTH). Les deux se lient avec la même affinité au MC1R, activant une adényl cyclase qui augmente la production intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ceci favorise la transcription et la traduction de la tyrosinase, et donc, la synthèse photoprotectrice de l'eumélanine et la prolifération mélanocytaire. Le MC1R est caractérisé par des profils d'expression et des rôles physiologiques dissemblables. Par conséquent il est considéré comme principal facteur dictant la mélanogenèse et la réparation de l'excision nucléotidique (19). Il intervient aussi dans d'autres fonctions physiologiques comme l'inflammation. La régulation de la mélanogenèse semble également dépendre de facteurs paracrines, tels que la protéine de signalisation agouti (ASP)(131AA), ou des antagonistes de MC1R tels que l'endothéline (20) par contre l'ASIP fonctionne comme un agoniste inverse endogène de MC1R à la fois en compétition avec et en inhibant l'effet des mélanocortines, et en stabilisant la conformation inactive du récepteur en diminuant ainsi la signalisation dépendante et indépendante de l'agoniste.



**Figure 12:** L'eumélanine et la phéomélanine sont synthétisées dans les mélanosomes des mélanocytes par une série de réactions qui sont catalysées par des enzymes mélanogéniques spécifiques (noir) (12).

La production des enzymes dépend du facteur de transcription MITF (l'isoforme M-MITF est spécifique à la lignée des mélanocytes) dont l'activité est chapeauté par un certains nombres de voies de signalisation, y compris la PKC, AMPc, MAPK / ERK Kinase (MEK) et site d'intégration sans ailes (WNT). Ces voies sont initiées et orientées en amont par des récepteurs tels que le récepteur de la glycérine kinase KIT (ligand: Facteur de cellules souches (SCF)) et MC1R (ligands:  $\alpha$ -MSH, ACTH (39 aa) et protéine stimulant les agonistes (ASP)). Le facteur de transcription MITF pilote également l'expression de plusieurs gènes, y compris SOX10 et PAX3 (12).

L'accumulation de ces enzymes entraîne des troubles dermatologiques notamment le mélisme, les taches de vieillesse et les dommages actiniques (12).

### 1-2-4-1 $\alpha$ -MSH

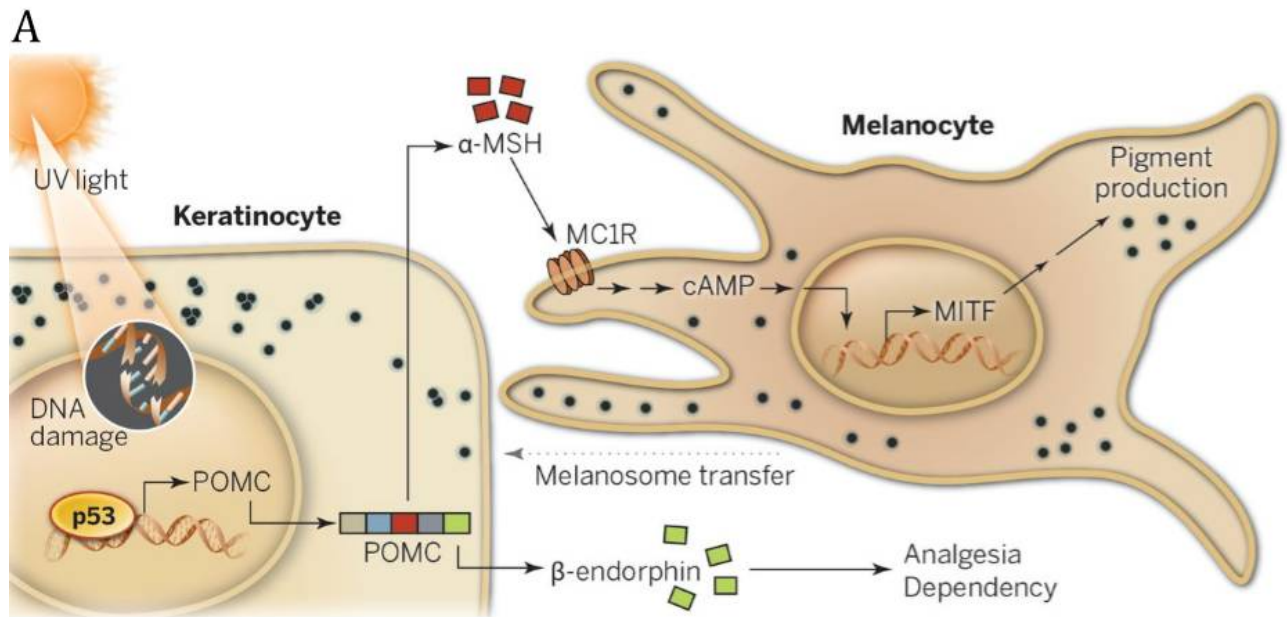
L' $\alpha$ -MSH est un peptide bio-actif de 13 acides aminés, clivé d'une protéine précurseur appelée pro-opiomélanocortine (POMC) produite par l'hypophyse et les kératinocytes épidermiques. Il permet une régulation locale des paracrines, stimule la dendricité des mélanocytes et l'attachement aux protéines de la matrice extracellulaire.

Le rayonnement UV induit des dommages cellulaires dans les kératinocytes, activant la protéine de réponse aux dommages p53. Celle-ci ainsi que le stress oxydatif agissent autant que facteurs stimulants sur l'expression des gènes POMC. Le clivage post-traductionnel du POMC produit la  $\beta$ -endorphine et L' $\alpha$ -MSH. Cette production de  $\beta$ -endorphine induit une analgésie et une dépendance physique. Ce qui justifie l'accoutumance au soleil.

Au cours de la mélanogénèse, L' $\alpha$ -MSH sécrétée par les kératinocytes diffuse vers la membrane mélanocytaire où elle se couple au MC1R et active l'adénylate cyclase, ce qui induit un niveau élevé d'AMPc intracellulaire responsable de l'expression de la tyrosinase, TYRP1 et TYRP2. La plupart des effets biologiques de l'AMPc se sont révélés être médiés par la PKA dépendante de l'AMPc, ce qui entraîne la phosphorylation de CREB (ce dernier améliore la transcription à partir de promoteurs sensibles y compris celui du MITF).

En résumé, l'eumélanogénèse est stimulée via les agonistes d'MC1R :  $\alpha$ -MSH et ACTH tandis que la synthèse de phéomélanine est activée par ASIP. Donc les proportions de ces deux pigments sont disciplinées principalement par MC1R (12,21).

De plus, la stimulation de la mélanogénèse par l'hormone  $\alpha$ -MSH induit la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine-Ser675 et la stabilisation de la protéine  $\beta$ -caténine. L'activation de la PKA par l' $\alpha$ -MSH atténue la glycogène synthase kinase - 3 $\beta$ , qui régule la dégradation de la  $\beta$ -caténine dépendante de l'ubiquitine, suggérant un mécanisme coordonné de stimulation de l'activité de la  $\beta$ -caténine. Conformément à l'augmentation de la  $\beta$ -caténine nucléaire, l'élévation de l'AMPc facilite la transactivation dépendante de la  $\beta$ -caténine de nombreux gènes cibles Wnt (22)



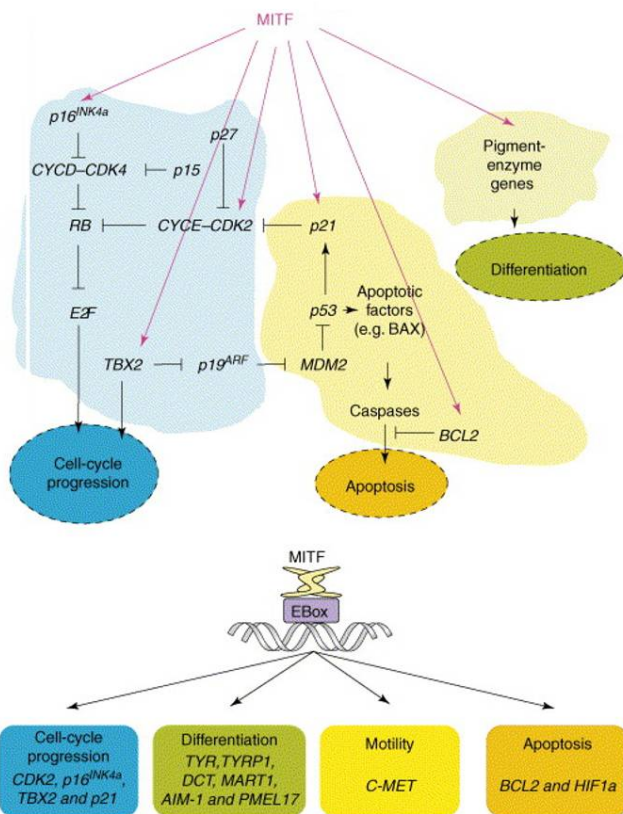
**Figure 13:** Effets des rayons UVs sur le kératinocyte (126) .

#### 1-2-4-2 Facteur de transcription associé à la microphthalmie (MITF)

Le MITF est le seul membre de la famille des facteurs de transcription de la microphthalmie connu pour être indispensable au développement des mélanocytes. Le gène MITF contient de multiples promoteurs, et au moins neuf unités promoteur-exon dirigent son expression. Le promoteur M qui est situé le plus près des exons communs en aval est utilisé de manière sélective dans les mélanocytes et est visé par plusieurs facteurs de transcription, particulièrement le PAX3, CREB, SOX9, SOX10, l'activateur de liaison lymphoïde facteur 1 (LEF1 ou TCF7L3), un domaine de coupe 2 (ONECUT- 2) et le MITF lui-même. Le MITF n'est pas seulement réglementé au niveau transcriptionnel, il est également sujet à différentes modifications post-transcriptionnelles. La phosphorylation activée par c-KIT du MITF Ser73 est médiée par la kinase régulée par le signal extracellulaire 2 (ERK2) et mène au recrutement de la protéine CBP de liaison au CREB. D'autre part, le MITF Ser409 est phosphorylé par la kinase ribosomale p90 S6 (p90RSK) dans les mélanocytes. Le MITF est également remanié de manière transcriptionnelle par un inhibiteur protéique de STAT3 activé (PIAS3) (12).

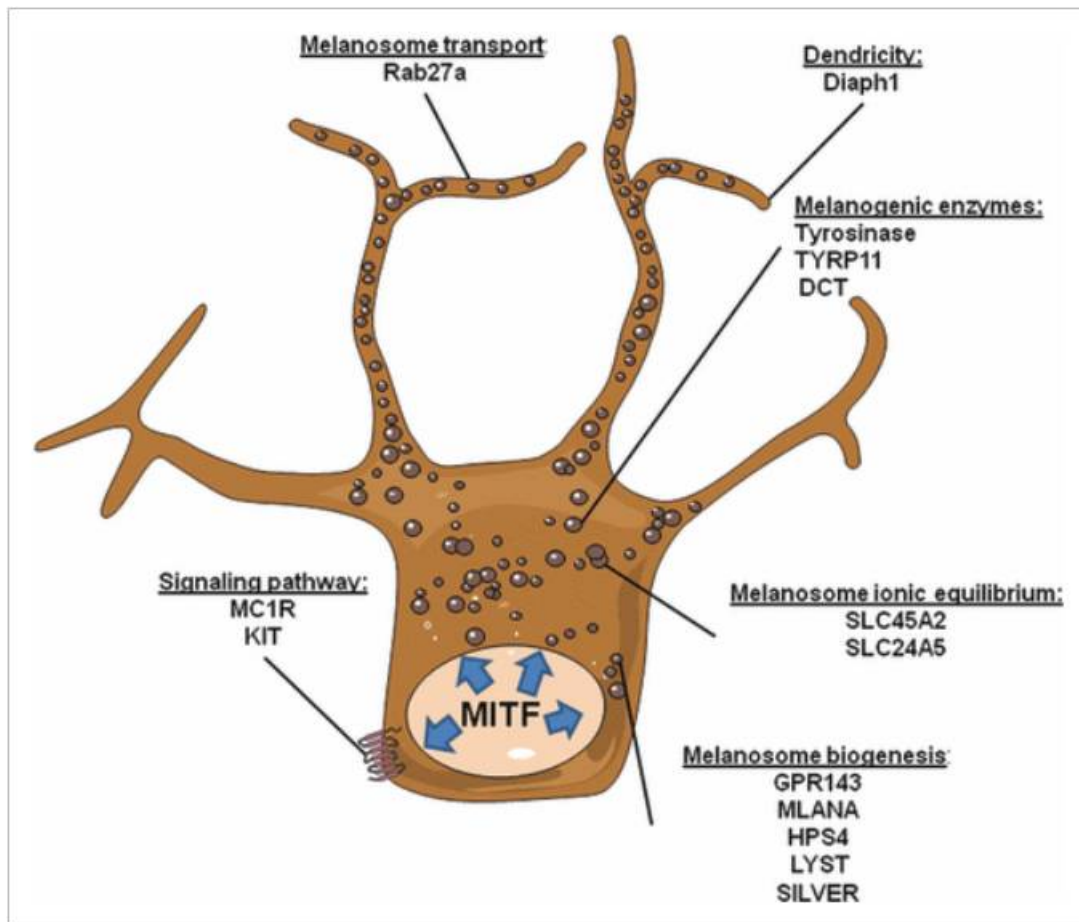
Le MITF régule non seulement la transcription de trois enzymes de pigmentation (TYR, TYRP1 et TYRP2) mais est également impliqué dans la régulation de plusieurs autres gènes liés à la pigmentation et à la différenciation, ce qui consolide l'hypothèse selon laquelle le MITF fonctionne comme un régulateur central de la mélanogenèse . Un segment de 20 bp (positions 1842 à 1861) connu sous le nom d'élément distal de tyrosinase (TDE) dans l'élément d'activation flanquant du gène humain tyrosinase 51 est responsable de la transcription spécifique des cellules pigmentaires de TYRP1 et TYRP2. Le MITF lie la M-box (GTCATGTGCT) située dans le TDE du TYRP1 et TYRP2 et régule leur expression (23).

La régulation du promoteur DCT est plus complexe, car le MITF coopère avec CREB, Sox10 ou LEF-1 pour stimuler l'expression de DCT, tandis que Pax3 antagonise les effets du MITF (24).



**Figure 14:** (a) Le MITF est impliqué dans l'induction du mélanome, la différenciation des mélanocytes, la progression du cycle cellulaire et la survie. Les lignes roses représentent les gènes cibles du MITF, qui comprennent les gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire (p21 et INK4a), la prolifération cellulaire (TBX2 et CDK2), la survie cellulaire (BCL2) ou la différenciation (TYR, TYRP1, DCT, MART1, AIM-1 et PMEL17). Les lignes noires représentent certaines des voies de signalisation liées au MITF, telles que les facteurs de croissance (GF), qui conduisent à l'activation des récepteurs de la tyrosine kinase (TK) suivie d'une cascade de phosphorylation, et de l' $\alpha$ -MSH. (b) Gènes cibles du MITF. MITF-M régule la transcription de plusieurs gènes en se liant à des séquences spécifiques, en tant que sous-ensemble de boîtes E, présentes dans des éléments promoteurs ou amplificateurs contenant le consensus CATGTG, CACATG ou CACGTG. Le MITF régule de multiples cibles dans les mélanocytes et les cellules de mélanome impliqués dans divers processus cellulaires tels que le contrôle du cycle cellulaire, la survie, la motilité, l'invasion et la différenciation et / ou la pigmentation.(129)

Dans l'ensemble, le MITF contrôle directement les enzymes qui synthétisent la mélanine (Tyrosinase, Tyrp1, Dct), et les protéines nécessaires, pour la structure du mélanosome (SILVER, MART1), pour la biogenèse des mélanosomes via OA1 et pour le mélanosome transport à travers Rab27A.

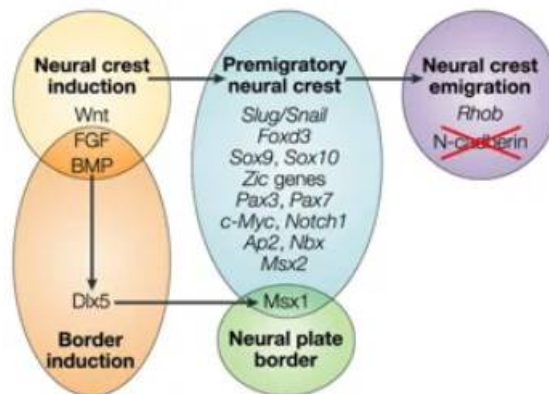


**Figure 15:** Le MITF contrôle activement le programme de différenciation. Le schéma affiche les différents gènes cibles du MITF impliqués dans les voies de signalisation pigmentaires, la morphologie des mélanocytes et la biogenèse, la structure, le fonctionnement et le transport des mélanosomes (24).

### 1-2-4-3 Voie Wnt/bêta caténine:

Wnt joue un rôle essentiel dans la différenciation ainsi que dans le développement des mélanocytes. Les facteurs inhibiteurs Wnt1 et Wnt3a favorisent le développement des cellules de la crête neurale en cellules pigmentaires et sans ces deux protéines, les cellules de la crête

neurale ne peuvent pas se différencier en mélanocytes. Wnt1 signale aux mélanoblastes pour augmenter le nombre des mélanocytes, tandis que Wnt3a et la  $\beta$ -caténine induisent la différenciation des cellules de la crête neurale en mélanocytes. Wnt3a opère aussi sur les mélanoblastes pour maintenir l'expression du MITF (25). La stabilité de la  $\beta$ -caténine cytoplasmique est renforcée par la liaison des protéines Wnt à leurs récepteurs et conduit au transport de la  $\beta$ -caténine dans le noyau, où elle régule la transcription du MITF par des interactions avec les facteurs de transcription LEF / TCF. La  $\beta$ -caténine et LEF1 agissent en synergie dans l'expression du promoteur MITF-M à travers les sites de liaison de LEF1 (12).



**Figure 16:** Induction de la crête neurale ectodermique principalement par la Wnt (124)

#### 1-2-4-4 Protéine kinase C

La mélanogenèse est également régit par la voie dépendante de la PKC. Les PKC sont codées par neuf gènes et sont cataloguées en trois sous-classes en fonction de leurs exigences d'activation (tableau I) (12).

Les modèles d'épissage alternatifs des PKC génèrent une hétérogénéité supplémentaire dans cette famille de protéines. Par analyse Northern blot, les isoformes alpha et bêta mais pas les isoformes gamma étaient détectables dans les mélanocytes. Par analyse Western blot, le niveau de pigment déterminé dans les mélanocytes en culture était en corrélation avec l'expression de la protéine PKC  $\beta$  ce qui confirme l'implication de cet isoforme dans la mélanogenèse par la phosphorylation et l'activation de la tyrosinase (26). L'activité de la tyrosinase dépend de la phosphorylation des résidus sérine 505 et 509 dans son domaine cytoplasmique.

La PKC  $\beta$  est activée de manière transcriptionnelle par diacylglycérol (DAG) (27) généré à partir de cellules irradiées aux UVs, ce qui induit son transfert du cytoplasme à la membrane où la tyrosinase est phosphorylée et fonctionnelle. L'association de PKC avec des fractions subcellulaires spécifiques est dictée par les différences structurelles entre les différents isoformes. Dans les mélanocytes, la translocation d'un complexe PKC  $\beta$  / RACK-I (récepteurs de la C-kinase activé) activé à la membrane du mélanosome conduit à l'activation de la tyrosinase (24).

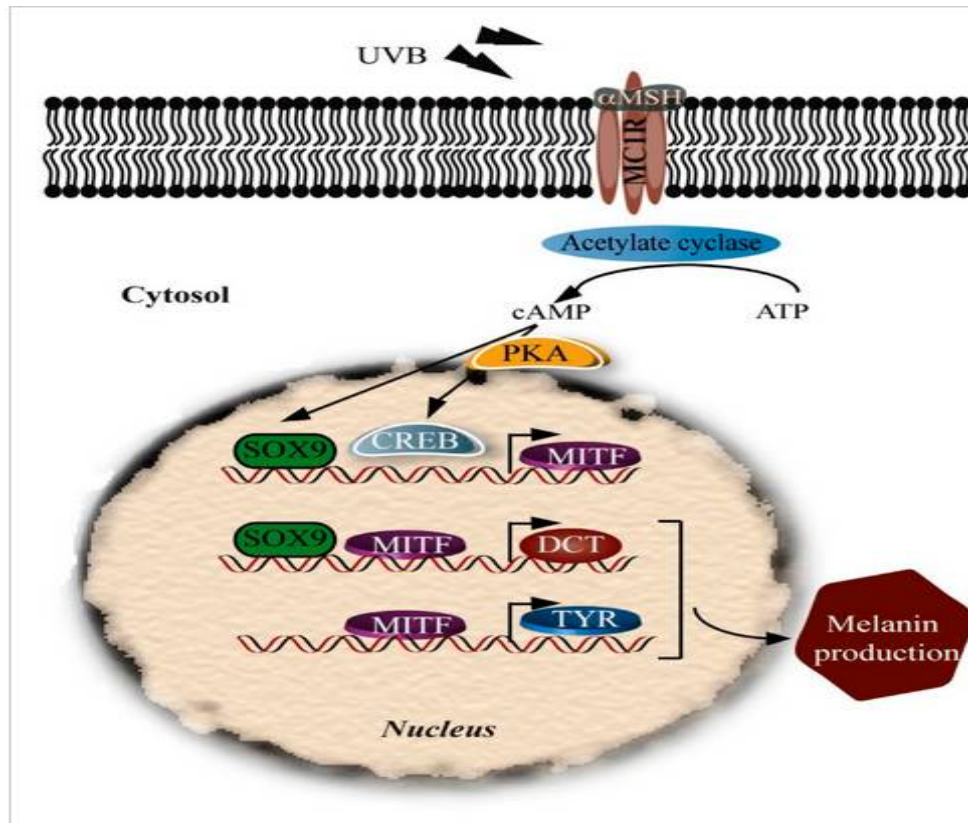
**Tableau II:** Gènes et cofacteurs qui codent pour les différents types de PKC. (12).

subclasses	gene	protein	cofactors	melanocytes
Classical	PRKCA	PKC $\alpha$	Ca <sup>2+</sup> , DAG	+
	PRKCB	PKC $\beta$		+
	PRKCG	PKC $\gamma$		-
Novel	PRKCD	PKC $\sigma$	DAG	+
	PRKCQ	PKC $\theta$		-
	PRKCE	PKC $\epsilon$		+
	PRKH	PKC $\eta$		+
Atypical	PRKCI	PKC $\zeta$	Lipids	+
	PRKCZ	PKC $\iota$		+

### 1-2-4-5 SOX

La famille SOX comprend environ 20 facteurs de transcription nommés, Sry (Sry HMG - box), car ils partagent tous un domaine similaire de groupe à haute mobilité (HMG). Grâce à leur domaine HMG, les protéines SOX assurent la médiation de la liaison d'ADN spécifique à la séquence initiée par le motif consensus, 5' - (A / T) (A / T) CAA (A / T) G-3' . Les interactions des protéines SOX peuvent être monomères ou dimères, et une fois liées à l'ADN, elles régulent la transcription par une diversité de mécanismes. Le groupe SOX pilote la survie et la différenciation de la lignée mélanocytaire au cours de l'embryogenèse. Neuf groupes de protéines SOX sont connus chez les mammifères (SOX A, B1, B2 et C – H). SOX E comprend SOX 9 et 10 qui sont des régulateurs essentiels du développement de la mélanogenèse. Les gènes du groupe SOX E ont une structure très similaire. SOX 9 joue un rôle dominant à la fois dans le développement des gonades et des chondrocytes ainsi que dans la génération de la crête neurale, tandis que SOX10 est essentiel pour le maintien et la

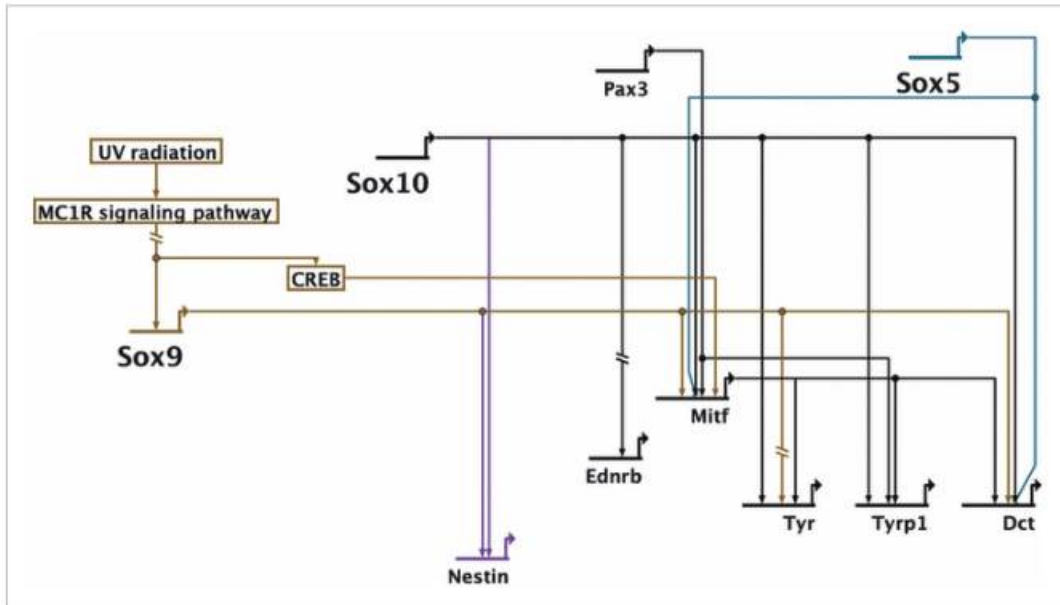
différenciation des NCC une fois qu'ils deviennent migrateurs. L'analyse in vitro démontre qu'en outre, SOX10 a la capacité de réguler de manière transcriptionnelle un certain nombre de gènes nécessaires à la synthèse de la mélanine - ceux-ci incluent la DCT , la TYR et la Tyrp1 que le MIFT ne peut induire leur expression seul. (28,29)



**Figure 17:** Régulation positive de la mélanogénèse par SOX9. L'AMPc est élevé après le rayonnement UVB et l'expression de l' $\alpha$ -MSH. L' $\alpha$ -MSH active la voie PKA pour phosphoryler le CREB et réguler à la hausse SOX9. CREB et SOX9 activés induisent l'expression du gène MITF. La régulation positive du MITF induit l'expression de TYR conduisant à l'induction de la mélanogénèse. L'irradiation UVB régule à la hausse SOX9 et active le promoteur MITF suivi de l'induction TYRP2 (12).

La perte de SOX 10 conduit donc à une absence totale de cellules de la crête neurale sur la voie de migration des cellules pigmentaires ; Fait intéressant, les preuves issues de la culture de cellules humaines suggèrent qu'après l'établissement du précurseur de mélanocytes, ou mélanoblaste, SOX9 joue un rôle similaire dans la différenciation des mélanocytes dans l'organisme adulte à celui de SOX10 au cours du développement (30). Notant que SOX 9 n'a aucun élément sensible aux UV dans son promoteur, il est régulé favorablement après exposition aux UVB et ceux à travers des intermédiaires. Ainsi l'activité de SOX 9 dans les mélanocytes adultes dépend de la voie de l'AMPc. Dans le tube neural dorsal, SOX 10 est régulé à la hausse à peu près en même temps que SOX 9 ou après ; et SOX 10 ne peut pas remplacer SOX 9 en régulant positivement TYRP2 et MITF (12). Mais la surexpression de Sox10 provoque une différenciation prématurée et une perte des McSC conduisant ainsi au grisonnement des cheveux. Cela suggère que les niveaux de SOX10 sont essentiels au fonctionnement normal du McSC et que Sox10 doit être régulé à la baisse pour l'établissement et la maintenance du McSC (31).

En outre, d'autres membres de la famille SOX, y compris SOX 18 et SOX 5 (des groupes SOX F et SOX D respectivement) sont impliqués dans la modulation des aspects du cycle de vie des mélanocytes. Les protéines SOX ne sont pas exprimées uniquement au cours du développement des nanoparticules mais aussi après la naissance (30).



**Figure 18:** Voies de transcription autonomes cellulaires impliquant des gènes Sox dans le développement des mélanocytes. Les gènes et voies qui ont été identifiés à ce jour à un seul stade mélanocytaire se distinguent par leur couleur, comme suit: développement des mélanoblastes uniquement = bleu (Sox5), mélanocytes dermiques uniquement = brun (Sox9), mélanome uniquement = violet (régulation Sox9 et Sox10 de Nestin) (30) .

### 1-2-4-6 Protéine Paired box :

Les protéines Paired box représentent une famille hautement conservée de facteurs de transcription essentiels au développement de nombreux types de tissus tout au long de l'embryogenèse et vital pour le maintien de plusieurs niches de cellules souches dans l'organisme adulte. Il existe neuf protéines Pax différentes chez l'homme, qui contribuent à la régulation de la prolifération, de la migration, de la résistance à l'apoptose et à la prévention de la différenciation terminale dans divers tissus. Pax1 et Pax9 contribuent au développement du squelette tandis que Pax3 et Pax7 jouent un rôle dans la myogenèse. D'autres protéines Pax régulent le développement des organes et des tissus internes tels que Pax4 et Pax6 dans le pancréas, Pax2 et Pax8 dans le développement rénal, Pax8 dans la thyroïde et Pax5 dans les cellules B.

Pax3 est un membre particulièrement intéressant de la famille Pax, qui coordonne le développement du système nerveux central, des somites, du muscle squelettique et une longue liste de types de cellules dérivées de la crête neurale, y compris les mélanocytes. Pax3 est un facteur de transcription important dans le mélanocyte et influence la prolifération mélanocytaire, la résistance à l'apoptose, la migration, la spécificité et la différenciation de la lignée. La capacité de Pax3 à contrôler un ensemble aussi diversifié d'événements de développement est due à un épissage alterné et aux caractéristiques des domaines contenus dans la protéine Pax3. L'épissage alternatif est un processus crucial par lequel un nombre limité de gènes dirigent un nombre varié de fonctions. Dans le cas de Pax3, l'épissage alternatif affecte le plus souvent l'extrémité C-terminale de l'homéodomaine, induisant généralement un décalage de trame qui à son tour modifie la fonctionnalité du domaine de transactivation.

Sept isoformes de Pax3 sont actuellement décrites comme Pax3a à Pax3e, Pax3g et Pax3h, qui présentent toutes des modèles d'expression différentiels suggérant des fonctions uniques. Il est connu pour être important dans la régulation de la transition des premiers mélanoblastes dérivés de la crête neurale aux mélanocytes matures.

Pax3 favorise et inhibe à la fois la mélanogenèse au sein de ces cellules grâce à la régulation transcriptionnelle de Mitf, Dct et Tyrp1. Mitf représente une cible directe en aval de Pax3.

Pax3 utilise à la fois les paires et les homéodomains pour se lier à un amplificateur de régulation cis situé en amont du site de démarrage de la transcription Mitf. L'activation du gène Mitf se produit de manière synergique lorsque Sox10 et Pax3 se lient aux sites consensus au sein de son promoteur (32). PAX3 est aussi connu pour stimuler la croissance du mélanome et des métastases en favorisant l'expression du récepteur MET (33)



***Chapitre 2 :***  
***Mélanome cutané***



## Chapitre 2 : Mélanome cutané

### 2-1 Épidémiologie

#### 2-1-1 Incidence

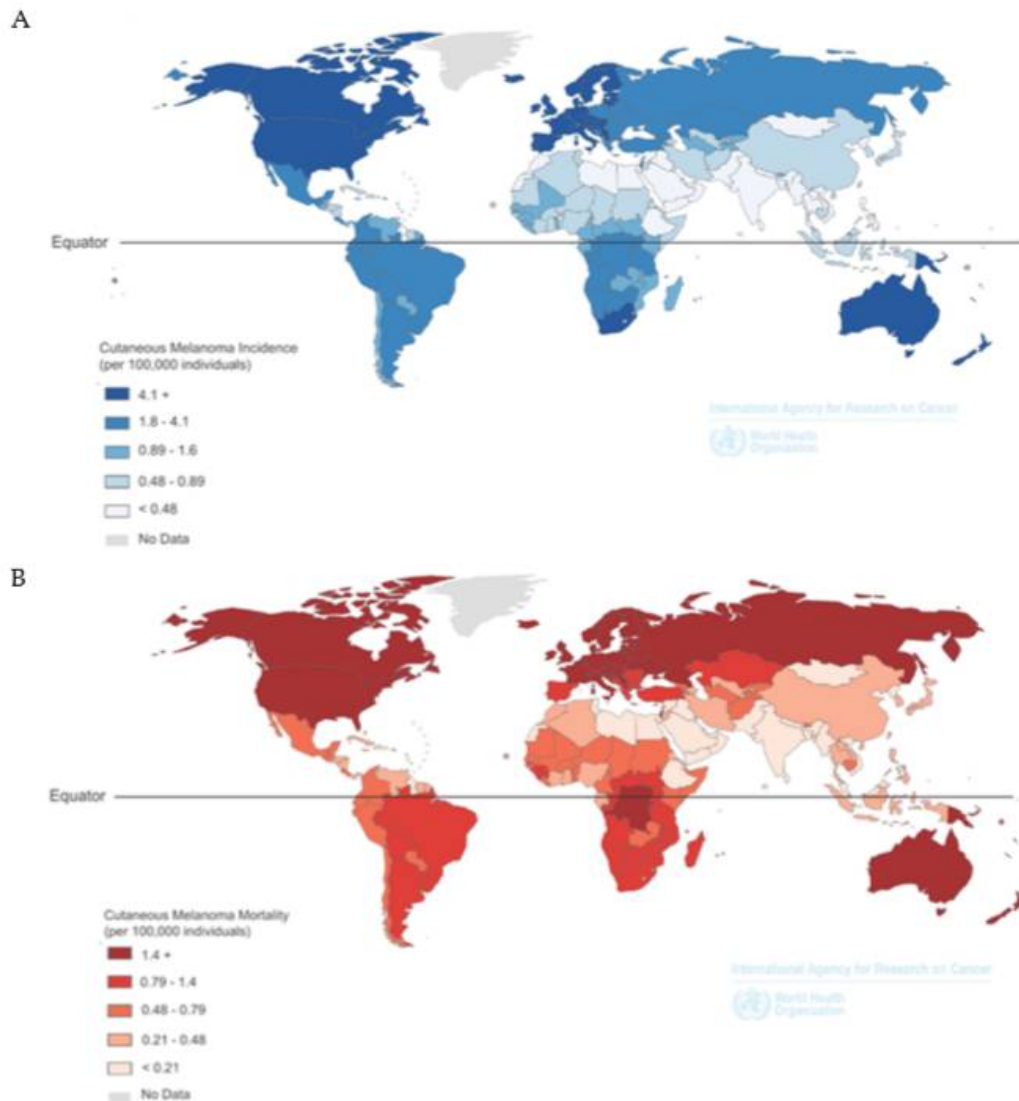
L'incidence mondiale du mélanome a augmenté régulièrement au cours des dernières décennies. L'incidence annuelle est montée aussi rapidement de 4 à 6 % dans de nombreuses populations à peau claire qui prédominent dans des régions comme l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Cette croissance de taux varie considérablement entre les populations d'ethnies et de lieux géographiques différents, et même au sein d'une nation selon l'âge et le sexe (34).

##### 2-1-1-1 Ethnicité :

Les caucasiens sont les plus susceptibles de développer un mélanome, toutefois la survie globale est plus faible pour les afro-américains que pour les européens (77 % et 91 % respectivement). Ceci revient au fait que le diagnostic initial se fait généralement à un stade plus avancé chez les individus à forte pigmentation. La population à peau claire présente souvent un mélanome à propagation superficielle tandis que les personnes à peau plus foncée révèlent plus un mélanome acro-lentigineux. Chez les Afro-Américains, les Asiatiques, les Philippins, les Indonésiens et les Hawaïens autochtones, le mélanome se voit usuellement sur des zones qui ne sont pas exposées au soleil, y compris les paumes des mains et la plante des pieds respectivement, les muqueuses et les lits des ongles contrairement aux Caucasoïdes chez qui, il se situe généralement sur les zones exposées au soleil (2).

##### 2-1-1-2 Géographie

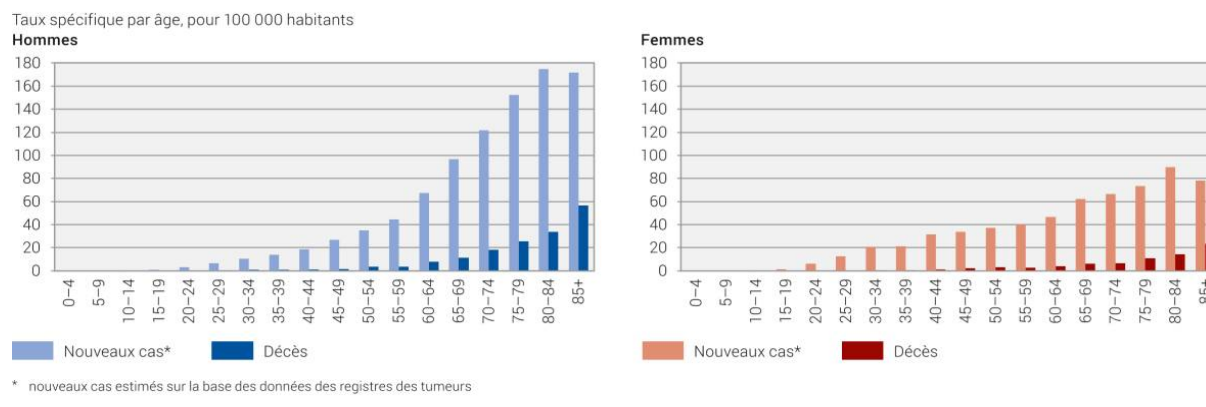
L'incidence du mélanome change suivant la situation géographique des personnes d'une même origine ethnique. Les différences géographiques peuvent se traduire par des écarts d'absorption atmosphérique, de latitude, d'altitude, de couverture nuageuse et de saison, toutes des variables qui influencent le rayonnement UV incident. En 1956, Lancaster a constaté une augmentation des taux de mortalité par mélanome avec une proximité croissante avec l'équateur, un phénomène qu'il a appelé le «gradient de latitude» (3).



**Figure 19:** (A) variation géographique de l'incidence du mélanome; (B) Variation géographique de la mortalité du mélanome (2).

### 2-1-1-3 Age

Les Américains âgés de 55 à 74 ans représentent 44,9% de tous les mélanomes diagnostiqués aux États-Unis. Bien que l'incidence du mélanome soit plus faible chez les personnes de moins de 40 ans, il s'agit de l'un des cancers les plus fréquemment constatés chez les adolescents et les jeunes adultes dans le monde (2).



**Figure 20:** incidence du mélanome selon l'âge de 2011 à 2015 (127).

### 2-1-1-4 Sexe

Lorsque l'âge est pris en compte, les adolescentes et les jeunes femmes sont plus fragiles au mélanome que les hommes (1/ 391 femme contre 1/ 691 homme). Cela peut être en partie dû à l'utilisation répandue du bronzage récréatif chez le sexe féminin, qui est associé à un risque accru du mélanome. On note que cette maladie est considérée comme le deuxième cancer le plus commun après le cancer du sein chez les dames âgées de 20 à 29 ans. Cependant, après 40 ans, les taux s'inversent et l'incidence chez les hommes devient supérieure à celle des femmes (1 homme sur 35 développe un mélanome contre 1 femme sur 54). Pour ainsi dire, le sexe masculin est plus vulnérable au mélanome et certains pensent que cette sensibilité observée pourrait être en partie induite par les androgènes (2).

### 2-1-1-5 Emplacement

La localisation du mélanome semble différer quelque peu entre les sexes. Chez la femme caucasienne, il se présente souvent aux niveaux des extrémités tandis que chez l'homme caucasien, il se localise généralement sur le tronc. Néanmoins, les populations des régions à basse latitude tel que l'Australie ne manifestent pas de modèles de distribution similaires. Au lieu de cela, les Australiens des deux sexes rapportent le plus habituellement un mélanome sur des régions anatomiques exposées au soleil comme leur tête et leur cou. Les pourcentages de mélanome les plus faibles s'enregistrent au niveau des fesses des deux sexes et sur le cuir chevelu féminin (3).

## **2-1-2 Mortalité**

Bien que les rapports d'incidence aient augmenté assidûment, les taux de mortalité par mélanome se sont vus stagner au cours des 20 dernières années en raison des progrès des soins médicaux et chirurgicaux. Les proportions de mortalité des femmes a en fait diminué de 0,6% de 1989 à 2007 tandis que celui des hommes a augmenté de 0,2% (2).

Les tendances de la mortalité par mélanome dépendent comme pour l'incidence, de la géographie, l'origine ethnique, l'âge et le sexe. Ils sont légèrement augmentés chez les populations à peau claire d'autant plus s'ils vivent dans les régions de basse latitude (3).

## **2-2 Facteur de risque**

Étant donné que les mélanocytes sont présents dans divers tissus du corps, l'initiation et l'étendue de la pigmentation peuvent être conditionner par divers facteurs intrinsèques et extrinsèques.

### **2-2-1 Facteur endogène**

Les facteurs intrinsèques incluent les molécules sécrétées par les kératinocytes environnants, les fibroblastes, les cellules inflammatoires, neurales ou endocrines et qui sont affectées par les conditions telles que la grossesse et le diabète [8].

#### **2-2-1-1 Phototypes**

La peau humaine contient un mixte des deux types de mélanine. Le rapport d'eumélanine/mélanine totale détermine la coloration apparente de l'individu. La phéomélanine quant à elle, n'est pas directement corrélée à la pigmentation (13). Celle-ci dépend du type et de la quantité de mélanine produite en plus de sa distribution cellulaire plutôt que du nombre de mélanocytes présents dans la peau (2). Ceci dit, les personnes qui génèrent plus de phéomélanine que d'eumélanine ont tendance à avoir une peau plus claire, ce qui est plus prononcé pour les cloques et les brûlures (12).

Fitzpatrick, dermatologue de la faculté de médecine de l'Université de Harvard, a établi 6 phototypes de la peau en fonction des niveaux basaux des pigments, de la tendance à brûler et de la capacité de bronzer sous l'effet des rayons UVs. Les individus avec un score de

Fitzpatrick inférieur ont une peau claire, des cheveux roux ou blonds, de nombreuses taches de rousseur, des yeux clairs et en plus d'une sensibilité au soleil et une incapacité à bronzer, présentent un risque relatif de 50 % de développer un mélanome généralement sans caractéristiques ou amélanotiques, ce qui rend le diagnostic difficile (35) .

**Tableau III:** Les phototypes cutanés classés selon Fitzpatrick (2,18).

	Les phototypes cutanés	Exemple	Sensibilisation en SED	Doses en J.m-1
Phototype 1 Mélano-compromis	Peau très claire, taches de rousseurs, cheveux blonds ou roux brûle toujours ne bronze jamais	Irlandais, roux	$2,5 \pm 1$	150 - 350
Phototype 2 Mélano-compromis	Peau très claire, cheveux blonds ou châtain, les taches de rousseurs apparaissent au soleil, yeux clairs brûle facilement bronze peu et avec difficulté		$3,0 \pm 1$	200 - 400
Phototype 3 Mélano-compétent	Peau claire, cheveux blonds ou châtain brûle peu bronze progressivement	Majorité des Caucasoïdes	$4,5 \pm 2$	250 - 650
Phototypes 4 Mélano-compétent	Peau mate, cheveux châtain, bruns ou noirs, yeux foncés brûle peu bronze toujours bien	Asiatiques	$6,0 \pm 2$	400 - 800
Phototype 5 Mélano-protégé	Peau brune, yeux foncés, cheveux foncés brûle rarement bronze intensément	Indiens, moyen-orientaux	$7,5 \pm 2,5$	500 - 1000
Phototype 6 Mélano-protégé	Peau brun foncé à noire, cheveux noirs ne brûle jamais bronze intensément et profondément	Africains	$12,0 \pm 4$	800 - 1200

### 2-2-1-2 Histoire personnelle et familiale ( prédisposition génétique )

Quoique la majorité des mélanomes soient sporadiques, 10 % des diagnostics se situent dans le cadre de syndromes familiaux, défini par un minimum de 2 membres atteints dans une famille, particulièrement s'ils sont apparentés au premier degré. Par exemple, les patients reconnus avec le syndrome du nævus dysplasique, aussi connu sous le nom de syndrome de mélanome atypique familial à plusieurs têtes, ont un risque de 48,9 % de manifester un mélanome à 50 ans et un risque de 82% à 72 ans.

Par ailleurs, les tumeurs malignes causées par une exposition cumulative aux UVs telles que le carcinome épidermoïde, le carcinome basocellulaire ou la kératose actinique, ainsi que d'autres excroissances malignes de la peau qui ne sont pas considérées comme liées aux UVs (par exemple : mycose fongöide) multiplient également le risque de mélanome. Les parents au premier degré d'un individu atteint de mélanome ont pareillement un risque plus élevé de témoigner de celui ci que la population générale, et si un parent au premier degré a eu plusieurs mélanomes, le risque relatif individuel d'en développer est porté à 61,78 (2).

Au delà de trois membres de la famille touchés livre ce chiffre à plus de 35, sans lien avec d'autres traits familiaux tels que la couleur des cheveux et des yeux, le nombre de nævus et les taches de rousseur (36). Néanmoins, il est important de noter que l'augmentation de la prévalence au sein d'une famille peut également représenter des facteurs environnementaux communs tels que la géographie et l'exposition aux produits chimiques plutôt que des mutations génétiques (2).

Bien que le mélanome soit associé à la production d'hormones féminines, aucun risque de pathogenèse associé ne peut être attribué à la grossesse. Une majorité de femmes enceintes éprouvent un phénomène connu sous le nom de mélasma, une hyperpigmentation due à un hyperfonctionnement des mélanocytes à cause de l'élévation des niveaux d'œstrogène (2).

Certains cas de mélanomes sur tatouages ont été décrit. Néanmoins, son implication dans la survenue d'une tumeur cutanée maligne est très controversé et aucun lien épidémiologique ou physiopathologique n'a été confirmé entre les tatouages et la naissance de mélanomes jusque là (37)

Et enfin, divers gènes semblent être compromis dans l'héritage familiale du mélanome le principal étant CDKN2A, un gène suppresseur de tumeur (38).

### 2-2-1-3 Nævi

Les Nævi sont considérés comme des signes avant-coureurs du mélanome. Leur nombre total, la présence de nævus atypiques ou de grande taille et le développement de nouveaux nævus sont tous en corrélation avec le risque du mélanome. D'autant plus s'il est relié à un contexte familial de nævus dysplasiques et /ou d'antécédents de mélanomes familial ou personnel.

Les nævus mélanocytaires sont des accumulations bénignes de mélanocytes ou de cellules de nævus. Ils peuvent être congénitaux ou acquis. Environ 25 % des cas surviennent en conjonction avec un nævus préexistant. Il a été décrit que les patients atteints de plus de 100 nævus avaient un risque 7 fois plus élevé de développer un mélanome. En ce qui concerne la taille, les gros nævus (> 5 mm) et les géants (> 20 cm) sont associés à un risque significativement plus haut. Un nævus atypique est généralement grand, d'au moins 5 mm, avec une composante plate et présente des caractéristiques atypiques telles qu'une pigmentation variable, un contour asymétrique irrégulier et des bordures indistinctes (35).

Ainsi la présence d'un seul nævus dysplasique suffit pour doubler le risque, et la présence de cinq nævus atypiques donne une multiplication par six pour le développement du mélanome. Ce type de nævus sont présents dans 34 à 56 % des cas (2), sont généralement à propagation superficielle et se situent sur le tronc chez les patients jeunes < 40 ans (35).

Une majorité de nævus bénins et de mélanomes partagent une mutation commune dans le gène BRAF (V600E) qui se traduit par activation de la cascade de protéines kinases activées par les mitogènes conduisant à la dérégulation du cycle cellulaire et à une augmentation de la division cellulaire. Alors que la mutation BRAF peut être suffisante pour la formation d'un nævus bénin, des mutations supplémentaires sont nécessaires (par exemple, perte de PTEN) pour qu'il se convertisse en un mélanome malin.

Le danger lié aux nævus congénitaux varie selon la taille et la quantité. Les petits sont sans crainte tandis que les grands couvrant plus de 5 % de la surface corporelle confèrent un énorme risque de transformation maligne. Les grands nævus congénitaux individuels de plus de 20 cm de diamètre augmentent le risque de mélanome à vie de 10 %. Les études estiment que si un mélanome doit résulter d'un nævus congénital, la plupart se produiront à l'âge de 10 ans, ce qui souligne l'importance du dépistage de la population pédiatrique (2).

#### **2-2-1-4 Antécédents médicaux**

Les antécédents médicaux de mélanome cutané intensifient considérablement le risque de développer ultérieurement un autre. Ainsi que les personnes qui, dans le passé, ont été diagnostiquées avec un sarcome de Kaposi, un cancer du sein, un lymphome, un cancer de la prostate, un cancer de la thyroïde ou une leucémie.(2)

Les conditions médicales associées à l'immunodéficience ou qui utilisent des thérapies immunosuppressives peuvent de ce fait déclencher un mélanome. Les survivants du cancer infantile ont un risque 2,5 fois plus élevé de montrer un mélanome et ce à un âge plus jeune que la population générale (32 ans). Cela peut être dû à des mutations germinales dans les oncogènes ou à la chimiothérapie et à la radiothérapie reçue antérieurement.(2)

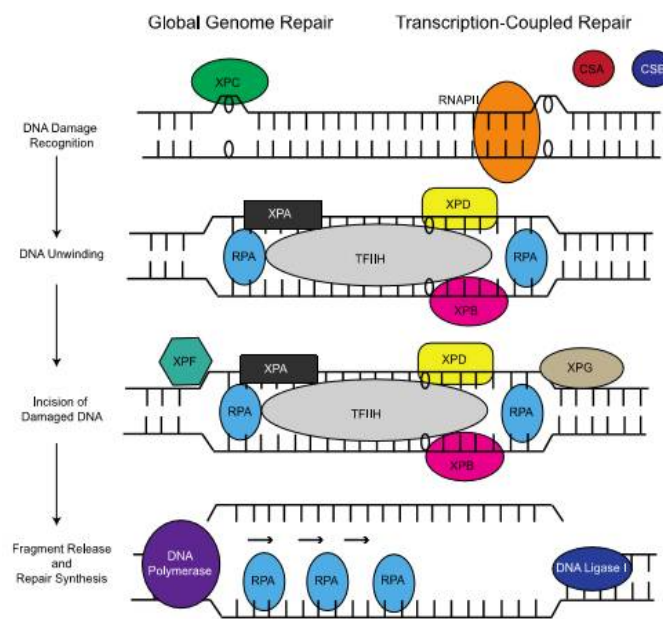
Les individus identifiés avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) / syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ont une prévalence montrée avec un risque de 50 % de la maladie. Étant donné que le traitement antirétroviral contre le VIH / SIDA a allongé la durée de vie des patients, ces derniers doivent être étroitement surveillés et effectuer un dépistage régulier tout au long de leur vie. (2)

Les patients qui reçoivent une greffe d'organe ont non seulement 2,4 fois plus de risques, mais manifestent un cancer plus agressif avec un pronostic pire. Le transfert de mélanome du donneur au receveur est possible si le donneur a été précédemment atteint de la maladie (2).

Enfin, une méta-analyse n'a trouvé aucun lien entre l'apport de vitamine D par l'alimentation et / ou la supplémentation et l'incidence du mélanome cutané. Toutefois, la carence en vitamine D entraîne un mauvais pronostic dans le mélanome métastatique (39).

### 2-2-1-5 Réparation de l'excision nucléotidique (NER)

Les individus touchés de Xeroderma Pigmentosum (XP) développent un amincissement épidermique et deviennent du coup très sensibles aux rayons Uvs. Ils présentent une pigmentation altérée en plus d'une forte prévalence de tumeurs malignes de la peau, avec un grand nombre de mutations induites par les Uvs dans les oncogènes et les suppresseurs de tumeurs. Ces patients ont une réparation défectueuse de l'ADN due à des mutations dans l'un des 8 facteurs associés au TNS. La NER étant le processus moléculaire par lequel les lésions volumineuses de l'ADN sont reconnues, excisées et réparées par les actions coordonnées de multiples facteurs. Les personnes souffrant de XP ont un risque de cancer de la peau 1000 fois plus grand que la population moyenne et sont souvent diagnostiquées avec un mélanome au cours de la deuxième décennie (en moyenne plus de 40 ans avant le grand public) (2).



**Figure 21:** Mécanisme de réparation d'excision nucléotidique des lésions d'ADN du aux rayons UVs (2).

## **2-2-2 Facteur exogène**

### **2-2-2-1 Age**

Chez les personnes âgées, outre une diminution du nombre de mélanocytes, la morphologie est modifiée, ils deviennent plus gros et plus dendritiques et l'activité de la tyrosinase est réduite.

Les mélanocytes adultes prolifèrent moins souvent que les mélanocytes fœtaux et néonataux. (40)

### **2-2-2-2 Exposition au soleil**

Les mélanocytes épidermiques répondent à l'irradiation UV en stimulant la synthèse de mélanine, processus connu sous le nom de réponse de bronzage. Le rayonnement UV est connu pour induire à la fois la mort cellulaire et la transformation maligne des cellules de la peau; cependant l'un des rôles de la mélanine est la protection des cellules contre ces effets néfastes. Ainsi l'exposition intermittente au soleil à tout moment de la vie a été confirmée comme un schéma d'exposition étroitement lié à l'incidence d'un mélanome plus tard dans la vie. Comparé aux personnes à peau plus claire, le rayonnement UVB est réduit à travers l'épiderme d'environ 50 % chez les personnes à teint foncée, et la transmission des UVA à travers le derme baisse de 27 à 4 % à 314 nm et de 47 à 14 % à 400 nm (3,41)

Les antécédents de coups de soleil suggèrent une exposition récurrente destructrice, et encourtent un risque deux fois plus marqué d'évoluer vers un mélanome malin, approchant un risque quadruplé après de nombreux épisodes de coups de soleil sévères. De plus, au-delà de cinq brûlures critiques enregistrés avant l'âge de 15 ans exposent à un risque corrélatif de 2,7 pour les mélanomes ultérieurs. La forte exposition chronique au soleil à l'âge adulte est davantage couplée au mélanome de la tête et du cou ainsi qu'au mélanome lentigineux malin que les expositions récréatives, contrairement aux modes d'exposition intermittents qui sont plus liés au mélanome tronculaire. En résumé, les coups de soleil au cours de l'âge adulte et de l'enfance sont probablement interdépendants mais les personnes les plus vulnérables restent les adultes qui ont subi une exposition intense durant l'enfance et qui continuent de souffrir de brûlures à l'âge mature (36).

### **2-2-2-3 Bronzage artificiel**

Les chaises longues et les lampes solaires sont une source de lumière artificielle réduite en émissions de lumière UV B utilisées pour le bronzage et le traitement de diverses affections cutanées comme la photochimiothérapie par rayonnement psoralène – UV A utilisée pour traiter le psoriasis. Ceci dit la quantité d' UV A reçue lors d'une séance de lit de bronzage typique est remarquablement supérieure par rapport à celle assimilée durant les activités ordinaires en plein air ou même pendant les bains de soleil. Et selon les sources, leur utilisation est liée à une légère accentuation du risque de mélanome (risque relatif résumé à 1,15), mais qui va jusqu'à 1,75 lorsque la première exposition est avant l'âge de 35 ans (35).

### **2-2-2-4 Profession**

L'exposition professionnelle est aussi reliée à la survenue des mélanomes. Cela a été appuyé par le rapport d'une incidence accrue à des professions spécifiques, notamment celles associées à l'exposition à la lumière artificielle, à l'exposition aux solvants (y compris les biphényles polychlorés et les chlorures de polyvinyle), à la lumière ultraviolette solaire élevée intermittente et aux champs magnétiques (résultant de la transmission d'électricité) et ceux particulièrement au niveau de la tête et du cou.

Les agriculteurs et autres travailleurs exerçant une profession à forte exposition aux rayons ultraviolets ont aussi une incidence un peu plus élevée de mélanome, indépendamment des autres expositions telles que les solvants et les pesticides [17] (42)

## **2-3 Clinique**

### **2-3-1 Classification du mélanome cutané**

#### **2-3-1-1 Classification anatomo-clinique**

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques et histologiques, le mélanome a été classé par Clark et ses collègues (1967) et Reed (1976) en 4 sous-types principaux: mélanome à propagation superficielle (SSM), mélanome lentigineux malin (LMM), mélanome acrolentigineux (ALM) et mélanome nodulaire (NM). Il existe d'autres mélanomes comme le mélanome desmoplastique ou encore le mélanome myxoïde, cependant ils sont rarement observés.

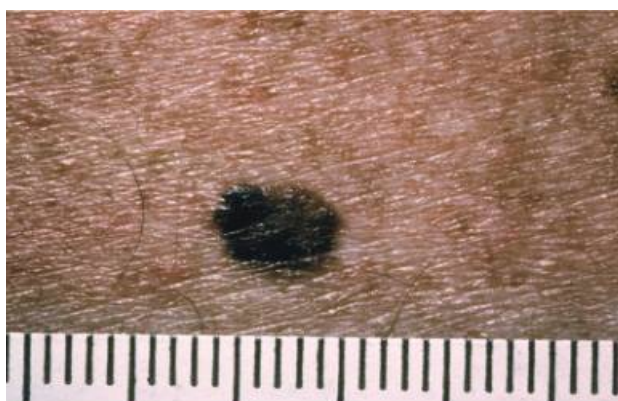
### 2-3-1-1-1 Mélanome à propagation superficielle (SSM)

Le mélanome superficiel extensif touche environ 60 à 70% des patients, survient de novo ou en association avec un nævus préexistant (25 % des SSM). Il est habituellement remarqué sur la peau exposée au soleil par intermittence, en particulier celle qui a connu des brûlures durant le jeune âge (35). Il se développe le plus souvent sur le cou, la partie supérieure du tronc chez l'homme et la zone inférieure des jambes chez la femme. Le SSM se scinde en deux palier, initialement la phase superficielle extensive qui se développe lentement à la surface cutanée sur une période d'un à cinq ans puis la phase invasive qui, très rapidement plonge en profondeur.

Cliniquement, le mélanome à propagation superficielle se présente sous la forme d'un patch asymétrique plat ou légèrement surélevé à bords irréguliers et indurés fortement marbré et marginalisé avec une ou plusieurs saillies irrégulières de type péninsule. Il se caractérise par une combinaison aléatoire de couleur, y compris brun, noir, violacé, rose, rarement bleu ou blanc (43). L'étendue peut avoir une papule palpable ou un nodule qui s'étend sur plusieurs millimètres au-dessus de la surface de la peau (44). De petites indentations en forme d'encoche peuvent être notées au bord de la lésion ainsi qu'une éventuelle ulcération. Ces dernières mesurent généralement plus de 10 mm (en moyenne 15 mm) (43).

Histologiquement, le SSM est particularisé par la présence d'un composant intraépidermique qui montre un schéma de croissance pagétoïde (ascendante proéminente) et emboîté à tous les niveaux de l'épiderme (43).

Génétiquement, le SSM est communément ligué aux mutations BRAF (45).



**Figure 22:** Aspect clinique d'un SSM (45) .

Contrairement aux LMM, les SSM montrent la présence de nids mélanocytaires atypiques relativement monomorphes et croissent plus rapidement que les LMM; cependant, ils sont également associés à un bon pronostic (46).

#### **2-3-1-1-2 Mélanome lentigineux malin (LMM) ou Melanome de Dubreuil**

Le LMM est le deuxième type de mélanome cutané le plus courant (10-15 % des cas). Inversement au NM, il est en corrélation direct avec l'exhibition solaire à long terme et l'augmentation de l'âge. Il se situe le plus fréquemment au niveau du cou et de la tête des caucasiens. Ce cancer peut évoluer pendant des années avant d'envahir le derme papillaire. Le terme LM est utilisé lorsque la lésion est confinée à l'épiderme et ne contient pas de maladie invasive (in situ), tandis que le terme Lentigo Maligna Melanoma (LMM) est réservé aux lésions qui ont développé une composante invasive (47).



**Figure 23:** Mélanome de Dubreuilh de l'arête nasale (38) .

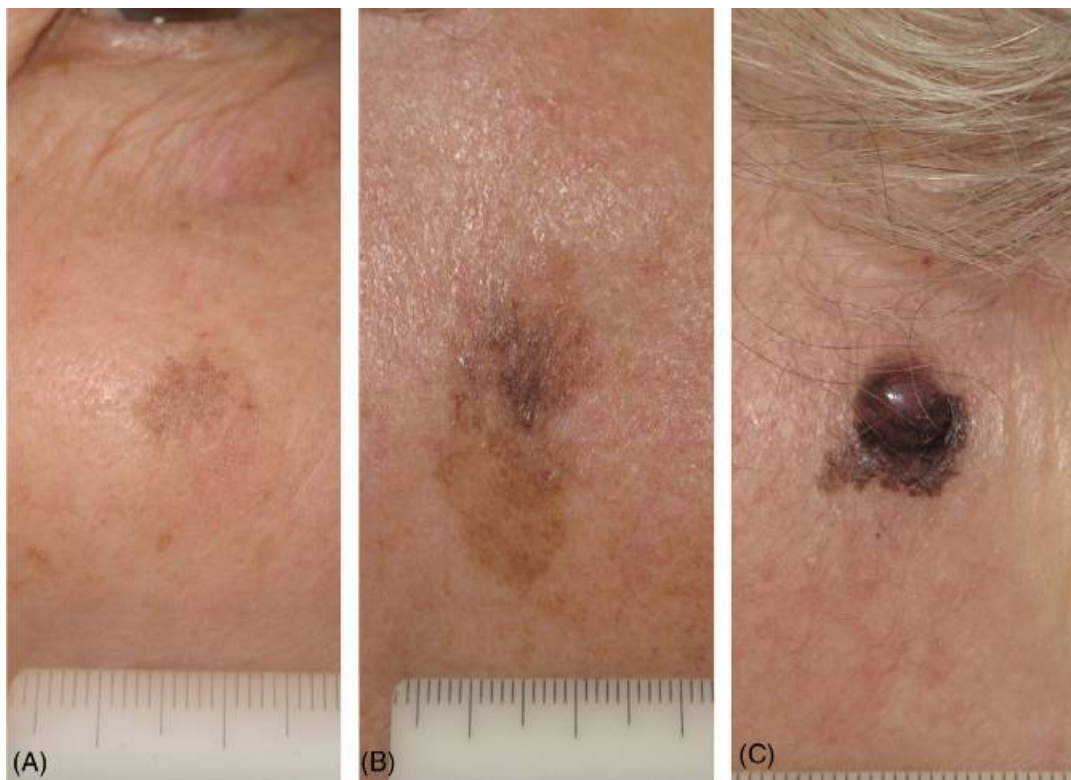


**Figure 24:** Mélanome de Dubreuilh avec nodule invasif (38) .

Cliniquement, le LM se présente souvent comme une macule ou un patch asymptomatique en croissance lente (48) ou encore d'une grande lésion, principalement plate, qui présente une coloration panachée qui comprend une pigmentation brune-noire sur un fond beige et se produit usuellement dans le cadre d'une hyperpigmentation tachetée. Le contour de la tumeur est irrégulier, et bien que celle-ci soit principalement plate, un foyer d'invasion peut être détecté comme une papule légèrement surélevée qui peut être mieux déceler par un éclairage latéral (35). Vu que le LMM se trouve dans des zones visiblement accessibles, il est généralement diagnostiqué tôt ce qui est en faveur du pronostic (46).

Histologiquement, la composante intra épidermique est caractérisée par une prolifération prédominante et individuelle de mélanocytes qui sont localisées à la couche basale de l'épiderme avec une faible croissance pagétoïde (46).

Génétiquement, il est habituellement lié aux mutations KIT (45).



**Figure 25:** Evolution d'un mélanome lentigineux en mélanome lentigineux malin. (A) début, (B) après, (C) stade avancé (47).

### **2-3-1-1-3 Mélanome acro-lentigineux (ALM)**

Le mélanome lentigineux des extrémités est le moins fréquent des quatre principaux sous-types (environ 2 à 3 %). En règle générale, il affecte les patients âgés, avec une prédominance féminine. Ce genre de mélanome est plus observé chez les individus à peau foncée (35 – 60 %) que chez les caucasiens (1 – 5 %) (2). Seulement, chez les patients blancs, il a tendance à avoir une incidence égale chez les deux sexes (16). L'ALM se démarque essentiellement sur la peau glabre et la peau adjacente des chiffres, des paumes et la plante des pieds; il s'agit généralement du lit de l'ongle du gros orteil ou du pouce (sous-unguéal). Il est connu pour son agressivité et son grand pouvoir à s'ulcérer. Compte tenu de sa localisation, il se trouve protégé contre les UVs par la couche cornée épaissie et la matrice de l'ongle. Et de ce fait, n'a aucun lien de causalité avec l'exposition au soleil. L'ALM est plus facile à identifier cliniquement aux stades avancés car il se présente sous la forme d'une macule ou d'une papule épaisse et pigmentée (couleur panachée) ou amélanotique avec des bords irréguliers et asymétriques dépassant 6 – 7 millimètres de diamètre (31,35). Ce retard de diagnostic est associé à un pronostic relativement mauvais et à des taux de survie plus faibles que les autres types de mélanomes liés au soleil (2). Histologiquement, Il se distingue par une phase de croissance lentigineuse (radiale) qui progresse durant des mois ou des années vers un stade d'invasion du derme et d'atrophie du derme papillaire (phase verticale proliférative) qui peut imiter un mélanome nodulaire (2,43).

Habituellement, l'ALM n'est ni assemblé à des nævus, ni à des antécédents familiaux, ni à une sensibilité génique au mélanome (2) mais sont connus par leur taux élevé de mutations NRAS et KIT (46).



**Figure 26:** (A) ALM débutant, (B) ALM développé, (C) ALM au stade avancé ulcéré (47).



**Figure 27:** ALM sur la plante du pied droit d'un patient de 58 ans évoluant depuis 8 mois (2).

#### 2-3-1-1-4 Mélanome nodulaire (NM)

Il représente 5 % des mélanomes et survient à n'importe quel endroit du corps, pas uniquement dans les zones cutanées fréquemment exposées à la lumière du soleil mais surtout sur le tronc et les membres des patients au cours de la cinquième ou sixième décennie de vie. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et se manifeste systématiquement sans phase apparente de croissance radiale, c.-à-d. qu'il ne présente qu'une phase de croissance verticale rapide (quelques semaines à mois) corrélé à un taux de métastases plus élevé.(2,45)

Cliniquement, il s'annonce par une papule en expansion qui augmente de taille assez rapidement et ne respectant généralement pas les critères ABCD. Dans ce cas, les critères EFG sont plus appropriés.

**Tableau IV:** Critères d'identification EFG (47).

E	Tumeur élevée
F	Consistance ferme
G	Croissance très rapide

Le mélanome nodulaire ressemble à une tumeur exophytique polypoïdale souvent ulcérée. Le nodule cutané est symétrique avec des bordures lisses irrégulières. La couleur est souvent assez homogène brune, noire ou bleu-noir, parfois la surface est lisse et brillante. Quoique, dans près de 50 % des cas le mélanome nodulaire peut être hypochromique ou amélanotique mais sur lequel une vascularisation frappante rouge ou rose se voit (49). Le diamètre est généralement plus petit que SSM et il peut être inférieur à 6 mm même dans les tumeurs épaisses ; Pour toutes ces raisons, son diagnostic reste subtil et il n'est pas rare de passer à côté et donc prescrire un traitement incorrect lors de la première consultation. L'évolution ou le changement lésionnel s'est également révélé être un signe d'alerte important pour le mélanome nodulaire.

Histologiquement, le NM est caractérisé par une prédominance de tumeurs dermiques invasives. Une composante intradermique peut être notée mais recouvre directement le mélanome invasif. La tumeur est faite de petits nids et d'agrégats de cellules cancéreuses qui forment ensemble le nodule tumoral global (35).

Génétiquement, la mutation NRAS est la plus fréquente (45).



**Figure 28:** (A) mélanome nodulaire au stade initial ne répondant pas aux critères ABCD, (B) au stade avancé (47).

**Tableau V:** Aspects cliniques et histologiques des sous types de mélanome (44).

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

Autres types :

- Mélanome amélanotiques : tumeur plate avec une teinte blanchâtre à rosâtre ou de couleur chair et brillante de surface (50) ; il peut se manifester sous deux forme, plat (amélanotiques dès le début ou plus fréquemment le manque de pigment résultant d'une régression extensive) ou nodulaire de couleur rose ou rouge à croissance rapide (47).
- Mélanome desmoplastique: Il se localise le plus souvent sur la tête et le cou des personnes âgées, mais peut survenir n'importe où. Il apparaît sous la forme d'une papule, d'un nodule ou d'une plaque ferme sans couleur propre et avec des caractéristiques non descriptives qui peuvent facilement être confondues avec une cicatrice, un fibrome ou un kyste. À cause de ses déterminants cliniques non descriptifs, ce mélanome est souvent diagnostiqué à des niveaux plus avancés d'invasion cutanée et présente un risque accru de récurrence locale après une excision large (45).

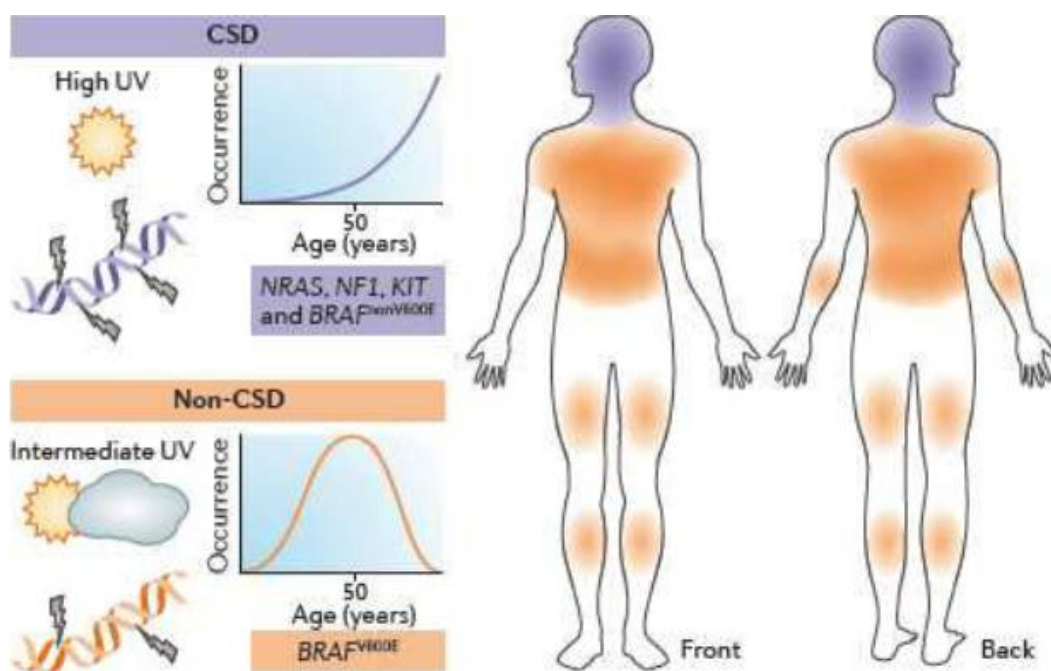
### 2-3-1-2 Classification selon l'exposition au soleil

Les mélanomes peuvent être classés en :

- Mélanomes CSD (chronic sun-damaged): se développent sur la peau chroniquement endommagée par le soleil, en particulier au niveau de la tête et du cou et sont étroitement lié aux mutations NRAS, NF1 et KIT.
- Mélanomes non CSD : surviennent sur la peau non exposé aux UVs. Ils sont principalement situés sur le tronc et les extrémités et portent fréquemment une mutation BRAF (51).

Ces deux sous-types de mélanomes se distinguent par leurs âges d'apparition, leurs localisations, leurs schémas d'exposition lié au rayonnement UV, leurs aspects cliniques et histopathologiques ainsi que leurs associations aux lésions précurseurs ou à des mutations somatiques.

Par ailleurs, les mélanomes non CSD proviennent généralement de nævi bénins ou dysplasiques, tandis que les mélanomes CSD dérivent communément d'un mélanome in situ. Au fur et à mesure que ce cancer progresse, il ne passe pas toujours par des phases évolutives discernables, mais peut sauter des phases individuelles et ainsi, apparaître sans aucune lésion précurseur apparente (52).



**Figure 29:** Mélanome CSD et non CSD (52).

### 2-3-2 Diagnostic clinique

Le diagnostic du mélanome est avant tout anatomo-clinique.

#### 2-3-2-1 Diagnostic positif

Étant donné que le mélanome est doté, par rapport aux autres cancers, d'une localisation cutanée sa détection précoce est facilitée et ceux par des approches non invasives. En plus du fait que les patients peuvent être avertis parfois de la présence d'un nodule inquiétant par des démangeaisons persistantes, des saignements au contact, un prurit ou des croûtes d'une lésion pigmentée. Le pronostic du mélanome est directement proportionnel à la profondeur du néoplasme, qui à son tour augmente avec le temps. De ce fait, sa découverte hâtive et son traitement rapide reste le facteur clé de la réduction de sa mortalité. En résumé, le diagnostic positif est réalisé d'abord cliniquement par maintes approches, toutefois l'examen anatomopathologique reste l'étalon-or pour son affirmation (35).

Une fois le diagnostic douteux, les questions relatives aux sites de métastases potentielles doivent être incluses dans l'historique. Les indicateurs potentiels de propagation métastatique peuvent comprendre des convulsions, des maux de tête, des changements de vision, une toux, une hémoptysie, un essoufflement, une dyspnée, des changements dans les habitudes intestinales, une nouvelle apparition de maux de dos ou tout autre symptôme systémique (fièvres, frissons, sueurs nocturnes, perte de poids, etc.) (50).

Diagnostic clinique

### **2-3-2-1-1 Analyse visuelle de la peau**

C'est une méthode simple et pratique d'identification à l'œil nu des caractéristiques macroscopiques du mélanome et des lésions précancéreuses. Lors de cet examen clinique, toute lésion pigmentée présentant les attributs contenus dans le mnémotechnique «ABCDE» doit être considérée comme suspecte. L'acronyme ABCD a été créé au début des années 80 par un groupe de dermatologues, le E signifiant évolution récente a été ajouté par la suite et peut être documentée par interrogatoire ou encore par des photographies comparatives.

**Tableau VI:** Règle ABCD(E) révisé (47).

A	Asymétrie
B	Bordure irrégulière, crantée ou a un prolongement focal en « pseudopode » dans la peau environnante
C	Couleur inhomogène et variable
D	Diamètre > 6 mm sur l'axe le plus long
E	Évolution (couleur, taille, forme ou relief)

Ces critères sont un outil accessible permettant de différencier les grains de beauté communs des lésions cutanées les plus équivoques. Cette règle a fait augmenter la sensibilité du diagnostic clinique par les dermatologues expérimentés jusqu'à 70 %. Néanmoins, un «bon œil clinique» est toujours fondamental dans l'évaluation de la lésion (51).



**Figure 30: ABCDE(50)**

D'autres approches cliniques ont été développées pour améliorer le diagnostic précoce, comme la liste de contrôle en 7 points de Glasgow, qui comprend 3 critères majeurs (changement de taille, forme, couleur) et 4 critères mineurs (changement sensoriel, diamètre  $\geq$  7 mm, présence d'inflammation, de croûtes ou de saignements). Celle-ci, en raison de sa sophistication, a été moins largement adoptée que l'ABCDAire.

Un autre paradigme est le signe du «vilain petit canard» qui est fondé sur la perception qu'une lésion pigmentée qui «semble différente de tous ses voisins». (53).

### 2-3-2-1-2 Score dermatologique total

**Tableau VII:** Règle ABCD de dermatoscopie, décrite par Stolz et al (54).

		points	Facteur de pondération	Sous-score
Asymétrie	0	0	1,3	0
	0	1		
	0	2		
Bordure	En fonction du nombre de segments de la circonférence dans lesquels le motif pigmenté présente une limite nette	0	0,1	0
Couleur	Un point pour la présence de chaque couleur : blanc, rouge, marron clair, marron foncé, noir et bleu ardoise	0	0,5	0
Structures Différentielles	Un point pour la présence de chaque structure : réseau de pigments, point, zone sans structure, globules, stries ramifiées.	0	0,5	0
Score total TDS				1,0-8,9

La catégorie ABCD doit être multipliée par le facteur de pondération correspondant.  
 Pour obtenir le score total, les différents sous-scores ABCD doivent être ajoutés.

$$\text{TDS} = (A \times 1.3) + (B \times 0.1) + (C \times 0.5) + (D \times 0.5)$$

Le score total varie de 1 à 8,9.

Interprétation :

- score total < 4,75 peut être considéré comme lésion bénigne (nævus).
- score entre 4,75 et 5,45 doit être considéré comme lésion «suspecte» et doit donc être surveillé de près ou retiré.
- score total > 5,45 doit être pris en compte comme un mélanome.

### 2-3-2-1-3 Liste de vérification en sept points d'argenziano

**Tableau VIII:** Check-list en 7 points d'Argenziano (54,55).

	score
<b>Critères majeurs</b>	
1-Réseau pigmenté atypique	2
2-Zone bleu ardoise à blanchâtre bleu	2
3-Aspect vasculaire atypique	2
<b>Critères mineurs</b>	
Courant radiaire	1
5-Point ou globule irrégulier	1
Pigmentation diffuse et irrégulière	1
7-Image de régression	1

Interprétation : Un score total minimum de 3 est requis pour le diagnostic de la malignité du mélanome sinon il s'agit seulement d'un nævus.

#### 2-3-2-1-4 Méthode de Menzies

Tableau IX: Méthode de Menzies (54).

Caractéristique positif
Voile bleu-blanchâtre Points marron multiples Pseudopodes Stries radiales Zone de dépigmentation cicatricielle Globules/ points périphérique Couleurs multiples (5 ou 6) Plusieurs globules bleus/ gris Réseau pigmentaire
Caractéristique négatif
Symétrie de la structure dermoscopique Aspect monochrome

Interprétation : pour poser le diagnostic du mélanome, il faut noter l'absence des deux caractéristiques négatives et la présence d'au moins une caractéristique positive.

#### 2-3-2-1-5 Liste de contrôle en trois points

Elle permet le dépistage de toutes les lésions potentiellement malignes, y compris le carcinome basocellulaire et le mélanome, avec un haut degré de sensibilité (96,3 % pour les non-experts). Cependant la spécificité obtenue par ces derniers était beaucoup plus faible (32,8%) que celle obtenue par les experts (94,2%). La liste de contrôle en trois points oblige l'examineur à évaluer la lésion pour seulement trois critères dermoscopiques:

- (a) Asymétrie
- (b) Réseau atypique
- (c) Structures bleu-blanc.

La présence de deux ou trois caractéristiques suggère que la lésion sous enquête est suspecte de malignité (36).

### **2-3-2-1-6 Dermoscopie**

La dermoscopie est une technique de diagnostic non invasive qui réside en l'observation in vivo de la surface cutané à l'aide d'un dermoscope. Ce dernier est un microscope portatif optique à haute résolution et de grossissement optique \*10, qui en émettant une lumière épi lumineuse permet la visualisation de structures morphologiques invisibles à l'œil nu. La dermatoscopie a le potentiel de révéler l'asymétrie naturelle du mélanome avant qu'il ne soit cliniquement reconnaissable et de ce fait augmente la précision de détection pour approcher une sensibilité de 89 % et une spécificité de 79 % (51).

En outre, il existe certains critères dermoscopiques du diagnostic du mélanome, les «critères spécifiques au mélanome» (35,56):

#### **1. Réseau pigmentaire atypique**

C'est un réseau brun clair à foncé avec de petits trous symétriques et de fines lignes de réseau couvrant la majeure partie de la lésion. Et lorsque sa présence est remarquée, la probabilité de mélanome est alors augmentée. De légers changements peuvent y être appréciés quand il s'agit de mélanome précoce et qui conduisent à un motif réticulaire pigmenté atypique caractérisé par un réseau noir, brun ou gris avec des trous irréguliers et des lignes épaisses diversement réparties dans toute la lésion, se terminant souvent brusquement à la périphérie. Ce motif peut tout de même être présent dans les nævi mélanocytaires bénins, en particulier dans les lésions mélanocytaires atypiques, ce qui rend le diagnostic différentiel difficile.

#### **2. Points / globules irréguliers**

Dans les atteintes mélanocytaires bénignes, les points et les globules sont de tailles et de formes régulières et sont uniformément répartis, tandis que dans les tumeurs malignes, ils ne le sont pas.

#### **3. Traînées irrégulières**

Les stries, également appelées ruissellement radial, stries radiales ou pseudopodes, sont des structures linéaires qui peuvent être observées tout au long d'une lésion mais sont plus apparentes à la périphérie. Leur présence est fortement attachée au mélanome, en particulier lorsqu'elles sont inégalement réparties.

#### **4. Pigmentation irrégulière.**

On la retrouve dans le cas des mélanomes des zones pigmentées noires, brunes et grises, de forme et/ou de distribution irrégulière.

#### **5. Structure de régression.**

Les structures de régression sont également une caractéristique des lésions malignes. Elles apparaissent sous forme de zones effrayantes blanches, de zones bleues ou d'une combinaison des deux.

#### **6. Voile bleu-blanchâtre.**

Le voile bleu-blanchâtre est une zone confluyente, irrégulière et sans structure, de pigmentation diffuse bleu-blanchâtre associée à un réseau pigmenté, des points et des globules, ainsi que des stries. Il est relativement fréquent dans une lésion maligne.

#### **7. Modèle vasculaire.**

Le mélanome a la faculté d'être associé à des vaisseaux irréguliers linéaires ou en épingle à cheveux, des vaisseaux en pointillés ou des vaisseaux dans des structures de régression.

Certains mélanomes ne répondent ni au diagnostic à l'œil nu, ni par voie dermoscopique. Il est donc possible de créer des images qui peuvent être capturées, archivées, récupérées ensuite analysées électroniquement. Cette approche permet de détecter des changements minimes dans les premiers stades de développement du mélanome ainsi que de suivre l'évolution dynamique des nævi mélanocytaires dans le temps.

### **2-3-2-1-7 Microscopie confocale à réflexion (RCM)**

C'est un dispositif d'imagerie précieux dans le diagnostic des lésions mélanocytaires malignes, particulièrement pour celles qui sont difficiles à reconnaître par l'inspection visuelle ou par dermatoscopie seule. Cette technologie permet un examen non invasif de la peau native en temps réel à une résolution presque histologique et qui permet de déceler même les lésions sous-cliniques comme un mélanome amélanotique ou encore de mieux distinguer les limites de la tumeur.

Le microscope confocal à réflectance émet un faisceau laser cohérent proche infrarouge par lequel la peau humaine est éclairée. Lorsque cet éclairage traverse les couches supérieures de la peau, il est partiellement rétro diffusé en raison de l'indice de réfraction naturel des structures micro-anatomiques. Cette lumière rétro diffusée passe à travers un trou d'épingle étroit, ce qui garantit que seule la lumière réfléchi par les structures «focalisées» soit détectée. Après avoir franchi le trou d'épingle, le rayonnement est détourné par un système de miroir semi-réfléchissant et, enfin, dirigé vers un détecteur. Les données obtenues sont traitées et visualisées par un logiciel spécifique sur un écran d'ordinateur. Contrairement aux diapositives histologiques, qui montrent des sections verticales colorées, les images RCM en noir et blanc correspondent à des sections horizontales (en face) à une profondeur sélectionnée dans la peau. La RCM révèle des changements cutanés au niveau cellulaire.

Certains des principaux avantages de cet outil d'imagerie sont:

- Une amélioration de la précision du diagnostic
- Une meilleure évaluation de la corrélation dermoscopie – histologie
- Une sélection latérale de biopsie in vivo
- Une évaluation de la marge chirurgicale
- Un contrôle de la réponse des thérapies conservatrices dans les maladies de la peau.

Finalement, la RCM est une technique de diagnostic prometteuse pour les lésions mélanocytaires, bien qu'elle ne soit pas actuellement utilisée en routine (35).

### **2-3-2-2 Diagnostic histopathologique**

Le mélanome a été conceptualisé comme se développant d'abord dans une phase de croissance « radiale » intra épidermique avec peu de risque de comportement métastatique. Cette période est suivie de la phase de croissance « verticale » caractérisée par l'envahissement du derme superficiel, derme profond puis l'hypoderme avec capacité de métastases ce qui atteste la profondeur d'invasion comme principal facteur pronostique dans le diagnostic du mélanome.

Ainsi, la biopsie excisionnelle de tout l'échantillon avec des marges étroites est le moyen le plus efficace pour faciliter le diagnostic et la planification du traitement appropriés. Cette approche est soutenue par l'American Academy of Dermatology et a longtemps été considérée comme technique de biopsie de choix par les chirurgiens oncologues impliqués dans le traitement définitif de ce processus pathologique.

Alternativement, une biopsie partielle peut être effectuée et est généralement réalisée via une technique de poinçonnage ou de rasage. Une biopsie à l'emporte-pièce, si elle est correctement positionnée, s'avère avantageuse car l'approvisionnement d'un échantillon de pleine épaisseur est possible. Seulement, cette technique nécessite souvent une fermeture à base de suture, ce qui allonge la rencontre. Malgré son utilisation fréquente par les dermatologues et les médecins de soins primaires, la biopsie partielle réalisée via la technique de rasage a déjà soulevé des doutes concernant la précision de la mise en scène et l'interprétation histologique en raison de sa capacité à sectionner un segment de la lésion en question. Malgré une résistance historique, une biopsie de rasage correctement réalisée est facile à exécuter, ne nécessite généralement pas de suture cutanée et peut être rapidement réalisée dans un environnement ambulatoire occupé. Une étude rétrospective multi-institutionnelle publiée récemment sur 600 patients a remis en question des décennies de dogme chirurgical. Cette étude démontre qu'une biopsie partielle pour le mélanome n'affecte pas négativement la survie sans maladie ou la survie globale et entraîne rarement la nécessité d'une biopsie répétée. Les auteurs concluent que la biopsie partielle est sûre et doit être effectuée par les prestataires de soins primaires et les spécialistes (50,57).

Le diagnostic histopathologique du mélanome repose fortement sur la présence d'altérations spécifiques des schémas de croissance par rapport à celles des nævi bénins. La distinction entre le mélanome et un nævus inoffensif peut être difficile, surtout lorsque l'on tente de le différencier des types particuliers de nævus tels que le nævus de Spitz ou le nævus bleu cellulaire. Dans ces cas, les diversités histologiques peuvent être subtiles (45).

Les SSM ont souvent un schéma de croissance prédominant de cellules uniques sur des nids avec un schéma de croissance lentigineux ou pagétoïde. Les lésions peuvent être mal circonscrites latéralement. Les caractéristiques destructrices de l'épiderme telles que l'effacement ou la consommation épidermique favorisent le mélanome (58).

### 2-3-2-3 Diagnostic histochimique

Le diagnostic histochimique du mélanome peut être un vrai défi pour le pathologiste, en particulier dans les tumeurs amélanotiques. En revanche, dans les lésions fortement pigmentées, l'observation des caractéristiques cellulaires peut être très difficile, nécessitant le blanchiment, une méthode histochimique où la mélanine est extraite ou encore la réaction DOPA (2).

Quelques fois, lorsque le diagnostic histologique n'est pas clair, les taches immunohistochimiques peuvent être utiles (c.-à-d. protéine S-100, Melan-A, HMB45 et SOX10 pour la confirmation de la nature mélanocytaire de la tumeur, HMB45 comme caractéristique supplémentaire de malignité en cas de gradient positif inversé, MIB-1 comme marqueur de pro-vie) (51).

### 2-3-2-4 Diagnostic moléculaire

Une classification moléculaire récente du mélanome comprenait les mutations BRAF et NRAS et du suppresseur de tumeur neurofibromin (NF1) (58,59) :

- Mélanome « BRAF » : rencontré dans plus de 50 % des cas, dont 39 % sont des mutations activatrice BRAF  $V600E$ , 15 % sont des mutations BRAF  $V600K$  tandis que les mutations BRAF  $V600R$  et BRAF  $K601E$  restent exceptionnelles. L'analyse mutationnelle du BRAF de la lésion primaire n'est pas recommandée pour les patients atteints de mélanome cutané mais sans preuve de la maladie, sauf si elle est nécessaire pour guider l'examen des essais cliniques pour le traitement adjuvant.
- Mélanome « NRAS » : retrouvé dans 30 % des cas, la plupart du temps (90%) cette transformation implique la glutamine en position 61 (Q61) qui est échangée par une arginine (Q61R) dans 45 % des cas, ou par une lysine (Q61K) dans 35 % des cas ou très rarement par une leucine (Q61L) ou une histidine (Q61H). Sinon elles visent la glycine en position 12 (G12R/D/A) à 5 % ou encore les gènes KRAS ou HRAS. Les mutations NRAS sont mutuellement exclusives avec les mutations BRAF, à quelques exceptions près des patients présentant à la fois des mutations BRAF et NRAS. Une mutation NRAS positive sert également à rassurer qu'une mutation BRAF n'a pas été manquée.

- Étant donné que le taux de positivité des mutations c-KIT est faible, les mélanomes acral et muqueux doivent initialement être testés pour BRAF and les mutations NRAS.
- Mélanome « NF1 » : (15 % des cas) Il a récemment été montré que la réduction de l'expression de NF1 dans des cellules souches embryonnaires était à l'origine d'une augmentation de l'activité des voies de signalisation impliquant l'AMPC et les MAPK.
- Mélanome « triples négatifs » : assemble les mutations des différentes voies de signalisation. Certains événements génomiques supplémentaires critiques menant à une transformation avec une mutation activatrice initiatrice dans BRAF ou NRAS incluent les altérations génétiques (mutation) ou l'amplification ultérieure du promoteur TERT, la suppression ou la mutation homozygote dans CDKN2A, et /ou les suppressions ou les mutations dans PTEN.(58)

### 2-3-2-5 Diagnostique différentiel

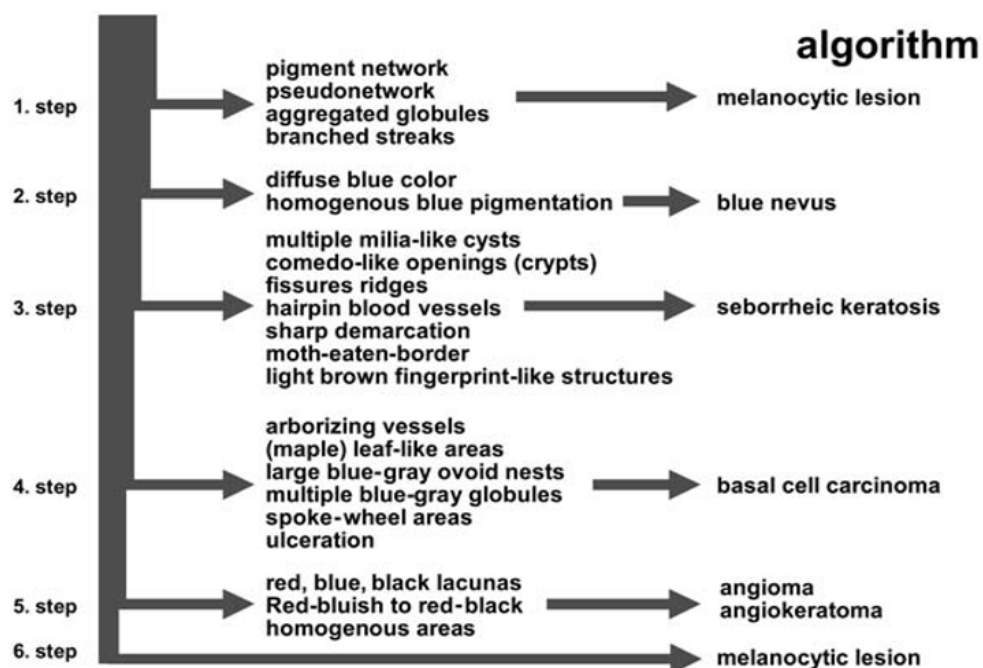
Le diagnostic différentiel du mélanome implique des lésions mélanocytaires pigmentées (nævus mélanocytaire congénital, atypique et commun mélanocytaire), des lésions pigmentées non mélanocytaires (kératose séborrhéique, lentigo actinique, hémangiome, dermatofibrome et le carcinome basocellulaire pigmenté) et d'autres tumeurs non pigmentées (hémangiome, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde) (51).

Mélanome à propagation superficielle	Mélanome nodulaire	Mélanome lentigineux malin
Nævus bénin	Carcinome basocellulaire pigmentée	Kératose actinique Pigmentaire extensive
Nævus atypiques	Angiokératome	Maladie de Brown
Kératose séborrhéique	Hémangiome	Lentigo solaire
Lentigo solaire	Nævus ou acrochordon traumatisé	
	Granulome pyogénique	

Les nævus dysplasiques sont les simulateurs les plus importants de la SSM car ils répondent aux critères « ABCD ». En plus, ces tumeurs bénignes peuvent présenter certaines caractéristiques observées dans le SSM telles que le modèle à plusieurs composants, le réseau atypique, la régression ou les globules atypiques. Certains dermatofibromes peuvent aussi être confondus avec le SSM mais ils se singularisent par leur aspect de pastille et la présence du «signe de fossette» lors de la compression latérale (36,60).

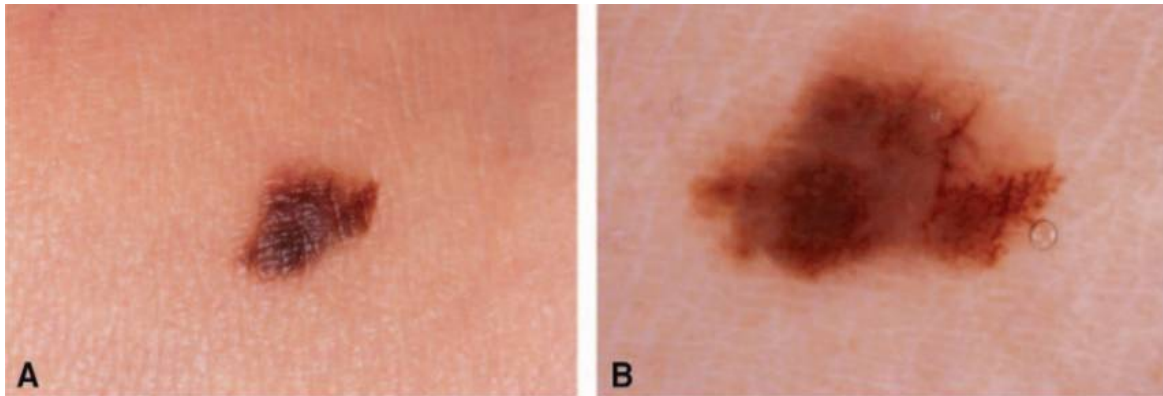
Le nævus Spitz, les nævi bleu, les Acanthomes à cellules claires, le carcinome à cellules de Merkel ou encore les granulomes pyogènes peuvent se montrer comme un mélanome nodulaire. Dans le cas de l' Acanthome à cellules claires, la dermatoscopie montre un schéma vasculaire caractéristique avec des vaisseaux disposés comme un «collier de perles».

Le Conseil du Consensus Netmeeting a convenu d'une procédure en deux étapes pour la classification des lésions pigmentaires de la peau. La première étape est la différenciation entre une lésion mélanocytaire et non mélanocytaire (figure 31). Une fois identifiée comme étant d'origine mélanocytaire, il faut déterminer dans un deuxième temps si elle est bénigne, suspecte ou maligne (54).



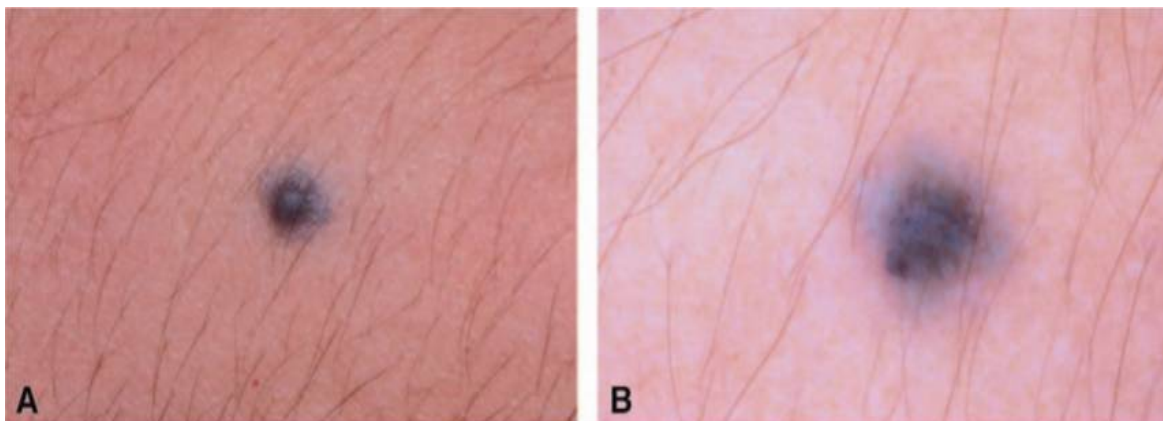
**Figure 31:** Algorithme de distinction entre les lésions mélanocytaires et les non mélanocytaires (54).

□ Étape 1: présence d'un réseau de pigments, des globules agrégés, des stries ramifiées, si tel est le cas, la lésion doit être considérée comme une lésion mélanocytaire.



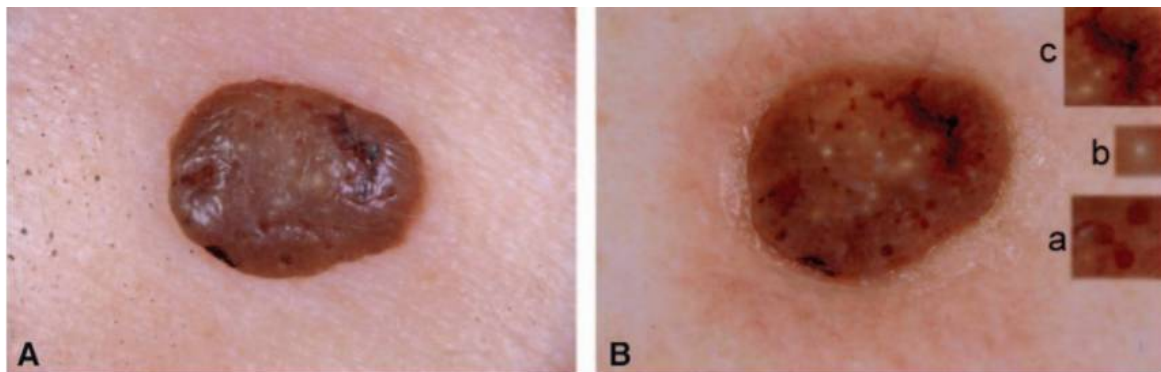
**Figure 32:** (A) vue macroscopique d'un SSM, (B) image dermoscopique de A montrant un réseau de pigment et stries ramifiées (54) .

□ Étape 2: sinon, s'il y a présence d'une pigmentation diffuse bleue homogène, il s'agit un nævus bleu.



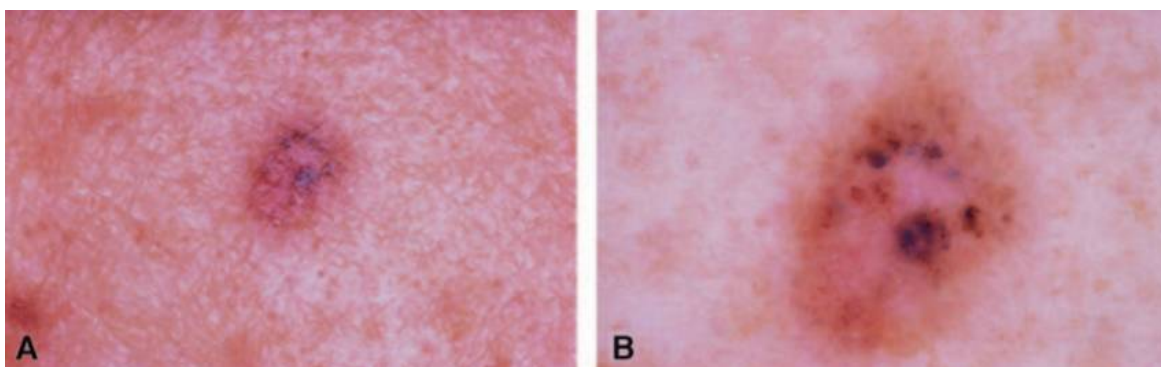
**Figure 33:** (A) vue macroscopique d'un nævus bleu, (B) dermoscopie de A montrant une coloration bleutée (54) .

□ Étape 3: si ce n'est pas le cas, la lésion doit être évaluée pour la présence d'ouvertures de type comédon, de multiples kystes de type Milia, de vaisseaux sanguins en épingle à cheveux, de cryptes irrégulières, démarcation nette, de structures marron clair ressemblant à des empreintes digitales ou de « crêtes de fissure » (Apparence cérébrale) de surface mate et bords nettement marqués (posés sur la peau). Si c'est le cas, la lésion évoque une kératose séborrhéique.



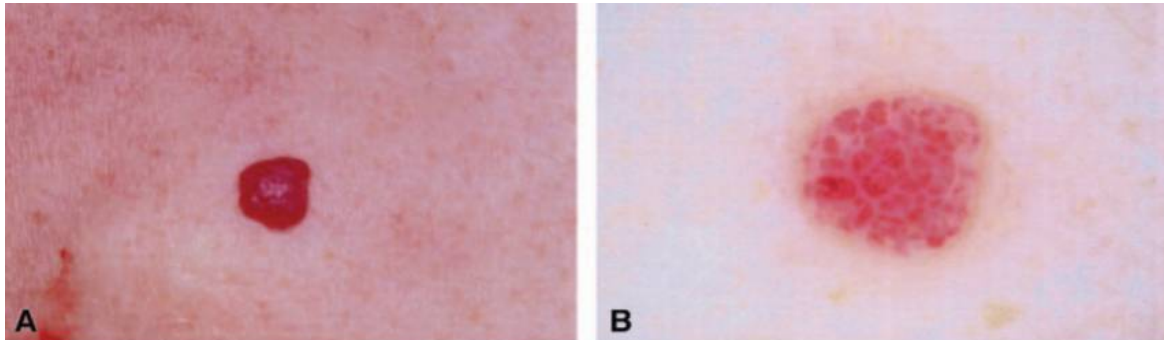
**Figure 34:** (A) vue macroscopique d'une kératose séborrhéique, (B) dermoscopie de A montrant des ouvertures type comédon (a), plusieurs kystes de type Milia (b) et des fissures (c).

□ Étape 4: Si tel n'est pas le cas, la lésion doit être évaluée pour la présence de vaisseaux arborisant typiques (télangiectasies), aspect translucide perlé, de zones foliaires, de grands nids ovoïdes bleu-gris, de multiples globules bleu-gris, de zones de roue à rayons, ou ulcération. si elle est présente, la lésion évoque un carcinome basocellulaire « tatoué ».



**Figure 35:** (A) vue macroscopique d'un carcinome basocellulaire. (B) dermoscopie de A (54)

□ Étape 5: si tel n'est pas le cas, il faut chercher des lagunes rouges ou rouge-bleu (à noir). Si ces structures sont présentes, la lésion doit être considérée comme un hémangiome ou un angiokératome. Celui-ci peut imiter un petit mélanome nodulaire.



**Figure 36:** (A) vue macroscopique d'un angiokératome. (B) dermoscopie de A montrant des lagunes rouges (54) .

□ Étape 6: si toutes les questions précédentes ont reçu une réponse « non », la lésion doit toujours être considérée comme mélanocytaire afin de ne pas manquer un mélanome.

Une fois que la lésion est reconnue comme étant d'origine mélanocytaire, il faut décider si la lésion mélanocytaire est bénigne, suspecte ou maligne. Pour ce, les algorithmes suivants sont les plus courants (54):

#### 1- Analyse de modèle

Grace à la dermoscopie, cette analyse a permis la distinction entre les caractéristiques de croissance bénignes et malignes. Elle a été décrite par Pehamberger et ses collègues sur la base de l'analyse de plus de 7 000 lésions cutanées pigmentées.

#### 2. Analyse de modèle révisée

L'analyse de modèle révisée fait la distinction entre les modèles globaux et les caractéristiques locales.

L'aspect général de la Couleur, de l'ordre Architectural, de la Symétrie du motif et de l'Homogénéité (CaSH) sont des éléments importants dans les lésions du mélanome. Les lésions mélanocytaires bénignes ont tendance à avoir peu de couleurs, d'ordre architectural, de symétrie de motif et d'homogénéité alors que le mélanome a souvent de nombreuses couleurs, un désordre architectural, une asymétrie de motif et une hétérogénéité respectée.

## 2-4 Pronostic

Le pronostic résulte spécialement des caractéristiques des lésions primaires et métastatiques.

Le système de stadification TNM a été introduit en 1992 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Dans sa huitième édition, mis à jour en 2018, la fréquence mitotique a été supprimée comme critère de stadification pour les lésions T1, toutefois ce critère doit quand même être signalé pour tous les mélanomes primaires T1 à T4 compte tenu de sa valeur pronostique et la classification de la tumeur est enregistrée à 0,1 mm plutôt qu'à 0,01 mm. Cette hiérarchie répartie les patients en groupes ayant une survie similaire et ne prend en considération que trois critères : (45)

**1. Stade T :** épaisseur tumorale (mesurée en mm d'après l'indice de Breslow) et la présence d'ulcérations histologiques. Le taux de survie des patients atteints d'un mélanome ulcéré sont remarquablement pareilles à ceux touchés de mélanomes non ulcérés de la deuxième catégorie de T la plus élevée. Le statut d'ulcération de la tumeur primitive, la présence de métastases en transit ou de satellite, le nombre de métastases nodales et la présence de métastases microscopiques versus macroscopiques dans le (s) nœud (s) sont les déterminants de la classification des sous-groupes de stade III. Il existe une hétérogénéité énorme dans les taux de survie à 5 ans chez les patients atteints d'une maladie de stade III, qui peut dépendre des facteurs tumoraux primaires, de la charge nodale et de la présence d'une maladie en transit ou de satellite. Notamment, dans la huitième édition, la présence de satellites, de microsaturites ou de maladies en transit ne confère pas immédiatement un statut N2C ou N plus élevé en l'absence d'implication nodale. En outre, un groupement de stades supplémentaires (IIID) a été ajouté pour désigner le pronostic particulièrement mauvais observé chez les patients atteints de mélanomes ulcérés épais avec maladie N3. Chez les patients présentant des métastases à distance, le site (ou les sites) de métastases et la présence de taux sériques élevés de lactate déshydrogénase (LDH) ont une valeur pronostique négative et sont donc utilisés pour classer les catégories M en différents groupes. La reconnaissance du pronostic relativement mauvais observé chez les patients atteints de métastases du système nerveux central (SNC) du mélanome a conduit à la formation d'un nouveau sous-groupe (M1d)

dans la huitième édition de la classification des stades de l'AJCC. La présence d'une élévation du niveau de LDH sérique confère une sous-désignation au sein de chaque groupe M en reconnaissance de son importance pronostique - par exemple, un patient avec des métastases du SNC sans LDH élevé serait classé comme M1d (0) contre M1d (1) chez un patient similaire avec LDH au-dessus des limites supérieures de la normale au moment de la mise en scène.

**2. Stade N (nodal) :** est déterminé par le nombre de ganglions lymphatiques impliqués. En cas de lymphadénopathie palpable, le statut nodal doit être confirmé par aspiration à l'aiguille fine guidée par ultrasons. Si aucune preuve clinique d'atteinte nodale n'est présente en préopératoire, une biopsie ganglionnaire sentinelle (SLB) doit être réalisée au moment de la chirurgie pour toutes les lésions > 1 mm d'épaisseur. De plus, la SLB doit être envisagée pour les lésions entre 0,76 et 1,0 mm d'épaisseur lorsque des caractéristiques à haut risque sont présentes (invasion lymphovasculaire, numération mitotique élevée, ulcération, etc.). Les directives actuelles ne recommandent pas la SLB pour les lésions d'une épaisseur  $\leq 0,75$  mm.

**3. Stade M (métastatique) :** est attribué en fonction de la présence ou de l'absence de maladie métastatique et, s'elle est présente, elle est en outre classée par emplacement (peau, ganglions lymphatiques, viscères, poumons ou augmentation de la LDH). Les mélanomes sans métastases ganglionnaires ou distants sont classés au stade I ou au stade II, selon la profondeur de l'invasion verticale. La maladie de stade III comprend les patients présentant une métastase ganglionnaire macroscopique ou microscopique et la maladie de stade IV comprend les patients présentant des signes de métastase à distance.

Contrairement à d'autres tumeurs malignes solides, l'utilisation de l'imagerie en coupe transversale et de l'analyse de laboratoire sérique pour faciliter la stadification clinique initiale n'est pas systématiquement recommandée en dehors de la maladie de stade IV. Cependant, la tomodensitométrie (TDM) (avec ou sans tomographie par émission de positons [TEP]) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) doivent être envisagées pour tous les patients présentant des symptômes spécifiques, une maladie de stade III ou même un mélanome de stade II avec des caractéristiques à haut risque. Dans le cadre d'un mélanome de stade IV, une tomodensitométrie de la poitrine, de l'abdomen et du bassin doit être obtenue, et une IRM cérébrale peut être envisagée

**Tableau X:** Classification par stade du mélanome cutané selon l'AJCC -8e édition (50) .

Stade	classification	Taux de survie à 5 ans
Stade 0	Tis : Mélanome in situ	>98 %
Stade I (A/B)	T1a: < 0,8 mm sans ulcération	92-97 %
	T1b : ≥ 0,8 mm ou <0,8 mm avec ulcération	
	T2a: > 1,0 - 2,0 mm sans ulcération	
Stade II (A, B, C)	T2b : > 1,0 - 2,0 mm avec ulcération	53-81 %
	T3a : > 2,0 - 4,0 mm sans ulcération	
	T3b : > 2,0 - 4,0 mm avec ulcération	
	T4a : > 4,0 mm sans ulcération	
	T4b : > 4,0 mm avec ulcération	
Stage III (A, B, C, D)	N1a: 1 ganglion infra-clinique (dans la biopsie SLN)	40-78 %
	N1b :1 ganglion clinique	
	N1c : présence de métastase en transit, satellites et /ou microsattellites	
	N2a :2-3 ganglions infra-cliniques (dans la biopsie SLN)	
	N2b :2-3 ganglions dont au moins 1 clinique	
	N2c :1 signe clinique occulte ou détecté, avec des métastases en transit, satellites et/ou microsattellites	
	N3a : 4 ou plus ganglions infra-cliniques (en biopsie SLN)	
	N3b : 4 ou plus, dont au moins 1 clinique détecté, ou présence d'un nombre quelconque de conglomérat d'adénopathies	
	N3c : 2 ou plus ganglions infra-cliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies, avec des métastases en transits, satellites et /ou microsattellites	
Stage IV	M1a : métastases à distance de la peau, des tissus mous, y compris les muscles et/ou les ganglions lymphatiques non régionaux. LDH non enregistré ou non spécifiée 15-20 %	15-20 %
	M1a (0) : LDH normal	
	M1a (1): LDH élevé	
	M1b: métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites de maladies M1a. LDH non enregistré ou non spécifié	
	M1b (0) : LDH normal	
	M1b (1) : LDH élevé	
	M1c : métastases à distance vers des sites viscéraux hors SNC avec ou sans sites de maladies M1a ou M1b. LDH non enregistré ou non spécifié	
	M1c(0) : LDH normal	
	M1c(1) : LDH élevé	
	M1d : métastases du SNC avec ou sans sites M1a, M1b, M1c.	
	M1d(0) : LDH normal	
	M1d(1) : LDH élevé	

**Tableau XI:** Suite stade de la maladie selon la -8e édition AJCC. (61)

Stades	T	N	M
0	In situ		M0
I A	T1a		
I B	T1b T2a		
II A	T2b T3a		
II B	T3b T4a		
II C	T4b		
III A	T1a /b – T2a	N1a – N2a	M0
III B	T1a/b -T2a T2b T3a	N1a – N2b N1b/c	
III C	T0 T1a – T3a T3b – T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a/b/c Tout N >1 N1a – N2c	
III D	T4b	N3a – N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

### 2-4-1 Critères cliniques du pronostic

Les paramètres cliniques tels que l'âge, le sexe, la couleur de la peau, l'état de pigmentation de la tumeur et le site anatomique sont non seulement pertinents pour les différences d'étiologie et d'incidence des mélanomes, mais jouent également un rôle pour l'issue des patients. Ainsi l'âge avancé, sexe masculin et l'emplacement de la tête et du cou sont défavorables au pronostic (62).

### 2-4-2 Critères histologiques du pronostic

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande que le rapport de pathologie du mélanome inclut : (51)

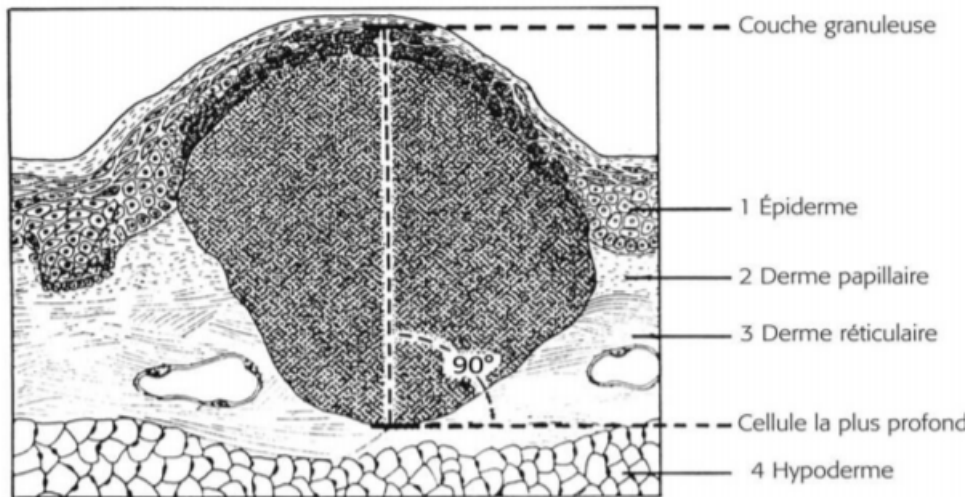
- 1) Diagnostic et type clinique-pathologique (SSM, NM, LMM, ALM); en cas d'incertitude concernant la malignité, celle-ci doit être clairement indiquée dans la conclusion du rapport.
- 2) L'épaisseur de Breslow (au 0,1 mm près)

- 3) L'ulcération histologique (présente ou absente)
- 4) Le taux mitotique cutané dans les points chauds
- 5) L'état de la marge (profond et périphérique)
- 6) Microsatellites (présence ou absence)
- 7) Desmoplasie pure
- 8) Niveau Clark (pour lésion non ulcérée, <1 mm, taux mitotique non déterminé).

#### 2-4-2-1 Indice de Breslow

L'indice de Breslow est la variable pronostique la plus significative. Elle mesure, sur une coupe histologique, l'épaisseur verticale maximale du mélanome à partir du haut de la couche granulaire épidermique jusqu'au point le plus profond de l'invasion cutanée. Selon les directives de l'AJCC, la mesure de la tumeur doit être appréciée en mm avec un micromètre oculaire et la valeur numérique doit être enregistrée avec la précision d'un seul chiffre après la décimale (c'est-à-dire 0,1 mm près) (62). Lorsque la zone recouvrant le composant tumoral invasif le plus épais est ulcérée, l'épaisseur est mesurée comme la distance de la base tissulaire de l'ulcère (à l'exclusion de l'exsudat fibrineux) à la cellule tumorale la plus profondément située le long d'une ligne verticale virtuelle. Un ulcère large et profond peut conduire à une sous-estimation de l'épaisseur de la tumeur. L'indice de Breslow est utilisé pour déterminer le stade T ainsi que pour classer les mélanomes comme mélanomes minces (<1 mm), intermédiaires (1– 4 mm) ou épais (> 4 mm) (46).

L'épaisseur est vraisemblablement un aperçu de la masse de la tumeur et plus le mélanome primaire est épais, plus il est probable qu'il y ait atteinte microscopique des ganglions lymphatiques régionaux, de risque de récurrence de mélanome et donc de décès. Il est aussi pris en considération pour le calcul des marges d'exérèse chirurgicale. Et enfin, connu pour sa précision et sa meilleure estimation du pronostic, l'indice de Breslow a remplacé la mesure par le niveau de Clark (63,64).



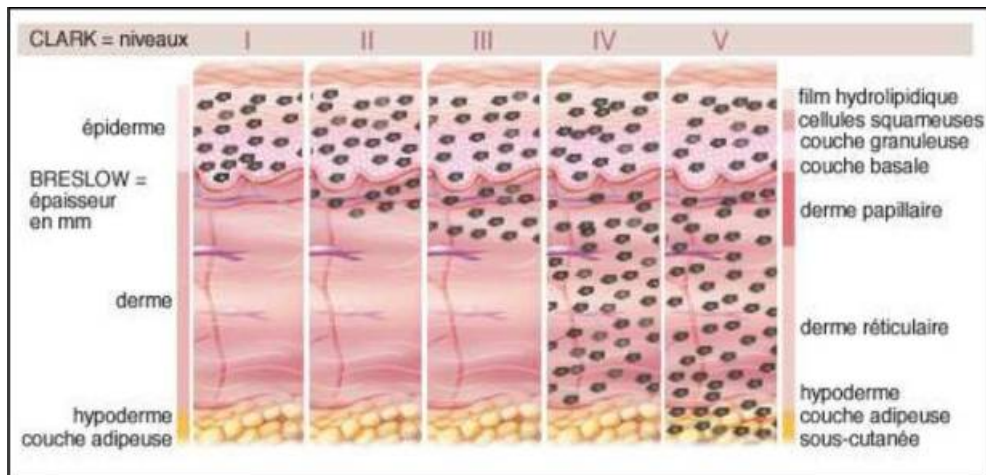
**Figure 37:** Indice de Breslow (53).

### 2-4-2-2 Niveau d'invasion de Clark

Bien que l'épaisseur de Clark ait montré une signification pronostique pendant plus de 40 ans, sa fiabilité est mise en doute à cause de la variabilité de l'épaisseur de la peau à différents sites. Il a également été démontré que la reproductibilité inter-observateur des pathologistes pour sa mesure est médiocre. Pour ces raisons, ce test a été supprimé en tant que critère de stadification du système de stadification de l'AJCC. Le niveau de Clark est donc défini par la profondeur d'invasion de la tumeur en fonction des compartiments anatomiques (c.-à-d. le derme papillaire, le derme réticulaire ou sous-cutané). Les niveaux sont définis comme suit:

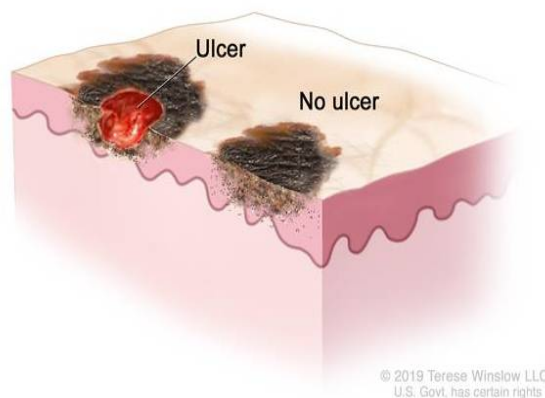
**Tableau XII:** Niveaux de Clark (65).

Niveau I	Les cellules du mélanome sont confinées à l'épiderme ou aux annexes (mélanome in situ)
Niveau II	Les cellules du mélanome envahissent le derme papillaire mais ne le remplissent pas.
Niveau III	Les cellules du mélanome remplissent et dilatent le derme papillaire avec extension de la tumeur à l'interface dermique papillaire / réticulaire
Niveau IV	Les cellules du mélanome s'infiltrent dans le derme réticulaire
Niveau V	Les cellules du mélanome s'infiltrent dans la graisse sous-cutanée



**Figure 38:** Niveaux d'invasion de Clark (123).

### 2-4-2-3 Ulcération



**Figure 39:** ulcération (130) .

L'ulcération a une valeur pronostique défavorable dans les mélanomes primaires. Elle est définie comme la perte d'épaisseur totale de l'épiderme associée à une réaction stromale, généralement singularisée par la présence de fibrine et un exsudat inflammatoire aigu avec du tissu de granulation (46) ; il est important que ces caractéristiques soient présentes pour séparer l'ulcération de l'érosion de la surface et de l'excoriation secondaire au grattage. L'érosion montre souvent du sérum dans la couche cornée et une perte partielle de l'épiderme, mais la base de l'épiderme est toujours intacte. La membrane basale épidermique n'a pas été percée et aucun tissu de granulation n'est associé. L'excoriation est généralement distinguée

par un petit ulcère perforé. L'ulcération liée à une tumeur doit également être différencié d'une ulcération secondaire à une intervention chirurgicale antérieure, ou d'une perte artéfactuelle de l'épiderme qui survient parfois en raison des techniques utilisées pour le sectionnement au sein du laboratoire de pathologie. L'ulcération est un puissant prédicteur de l'issue avec une bonne reproductibilité inter-observateur. Il s'agit d'un critère de stadification T (62) et sa présence annonce un risque plus élevé de métastases (63).

#### **2-4-2-4 Hyperplasie épidermique.**

À la plupart des sites anatomiques, l'épaisseur de l'épiderme mesure environ 0,1 à 0,2 mm. La variabilité de l'épaisseur épidermique a peu d'impact sur la valeur de l'épaisseur de la tumeur de Breslow des mélanomes avancés, et il existe une bonne corrélation entre l'épaisseur et l'invasion stromale réelle. Cependant, l'épaississement de l'épiderme, qu'il soit lié à un traumatisme / irritation (hyperplasie réactive), à une verrue ou à une kératose associée, ou à un site anatomique (peau palmaire ou plantaire), peut conduire à une discordance significative entre l'invasion stromale et l'épaisseur de la tumeur mesurée dans les mélanomes minces et conduire à une «surestimation». Par exemple, un mélanome peut envahir de façon minimale le derme papillaire jusqu'à une profondeur de 0,2 mm, mais s'il y avait un nodule prurigo sus-jacent avec une épaisseur épidermique de 0,8 mm, cela donnerait un mélanome pT1b, qui dans la peau normale (non associé à une hyperplasie épidermique) ) aurait été un mélanome pT1a. (62)

#### **2-4-2-5 Taux mitotique**

Le taux mitotique de tumeur primaire est un marqueur pronostique indépendant de la survie, mesuré comme le nombre de mitoses dans un millimètre carré de tissu qui comprend la composante invasive de la tumeur. Le dénombrement mitotique doit débuter dans un champ caractérisé par des divisions plus fréquentes appelées point chaud cutané (zone avec mitose maximale). (66)

L'examen doit ensuite être poursuivi dans des champs de haute puissance consécutifs, immédiatement adjacents et sans chevauchement, jusqu'à ce que 1 mm<sup>2</sup> de tissu soit évalué. Si la tumeur invasive occupe moins de 1 mm<sup>2</sup> de tissu cutané, le taux mitotique doit être évalué

dans le tissu cutané qui comprend la tumeur et exprimé sous la forme d'un entier entier par mm<sup>2</sup>. Par exemple, si une mitose est identifiée dans une tumeur qui n'occupe que 0,5 mm<sup>2</sup> de tissu, le taux mitotique doit être signalé comme 1 / mm<sup>2</sup> (et non doublé à 2 / mm<sup>2</sup>) (62).

Ce critère a récemment été exclu de la stadification de l'AJCC. Ainsi, la valeur pronostique de la mitose dans le mélanome peut être prise en compte dans la prise de décision clinique (45,46).

Le taux mitotique est le paramètre histopathologique le plus sûr pour discerner les tumeurs malignes des tumeurs bénignes, ainsi que pour supposer l'évolution clinique de la maladie. Un taux mitotique élevé est associé à des métastases SLN mais n'a probablement aucun impact sur la survie des patients atteints de mélanome mince. (2,67)

#### **2-4-2-6 Microsatellites**

Les lésions microsatellites ont été décrites pour la première fois en 1981 comme des nids de cellules métastatiques intra-lymphatiques d'un diamètre > 0,05 mm clairement séparées du corps principal de la tumeur par du collagène dermique réticulaire normal ou par la graisse sous-cutanée de la composante invasive de la tumeur sur une distance d'au moins 0,3 mm (51). La présence d'un microsatellite est un facteur pronostique défavorable dans les mélanomes primaires. En effet, sa signification est similaire à celle des métastases satellites détectées cliniquement et des métastases en transit (situées n'importe où entre le site tumoral primaire et les ganglions lymphatiques régionaux drainants) (62).

#### **2-4-2-7 Lésions en transit**

Les lésions en transit apparaissent sous forme de petits nodules pigmentés ou non pigmentés et sont le résultat des cellules tumorales se retrouvant piégées dans les lymphatiques dermiques avant d'atteindre le drainage bassin nodal. Ces tumeurs sont observées chez 5 % à 10 % des patients atteints de mélanome associée plus fréquemment à des mélanomes intermédiaires et épais et à des SLN (62).

#### 2-4-2-8 Invasion lymphovasculaire (LVI)

L'invasion lymphovasculaire est identifiée comme la présence de cellules tumorales dans le derme lymphatiques et des vaisseaux sanguins autour de la tumeur primaire. C'est un marqueur de pronostic sombre qui prédit la positivité du SLN et influe négativement la survie générale sans récurrence. Bien que la détection de LVI puisse se faire avec des techniques de coloration simples, les progrès récents dans la détection par immunohistochimie des marqueurs endothéliaux lymphatiques, tels que D2-40 ou les marqueurs des cellules endothéliales vasculaires comme le CD31, le CD34 ou le facteur de transcription nucléaire ont vu le jour et ceux par mise en évidence de la lumière vasculaire. Toutefois, cette méthode n'est pas recommandée d'habitude dans les mélanomes primaire (62) .

#### 2-4-2-9 Infiltration lymphocytaire de la tumeur

Le concept tumor infiltrating lymphocytes « TIL » correspond à des lymphocytes qui sont en contact direct avec les cellules tumorales et/ou qui infiltrent les nids tumoraux. Ce sont des marqueurs pronostiques favorables dans le mélanome cutané primaire qui affectent la survie du mélanome. L'identification des TIL dans la tumeur permet également de prédire la réponse à l'immunothérapie. Les TILs sont aujourd'hui utilisés dans l'immunothérapie adoptive pour les patients atteints de mélanome métastatique et ont produit une régression spectaculaire de la tumeur chez certains patients.

Le degré de TIL peut être défini à la fois par l'étendue et la densité de l'infiltrat. Le système de notation le plus couramment utilisé pour évaluer les TIL utilise trois grades :

**1)** Infiltrat TIL absent: les lymphocytes ne sont pas présents ou, s'ils le sont, ne s'opposent pas directement aux cellules tumorales. Il n'est pas rare, par exemple, de voir un brassard de lymphocytes autour de la périphérie d'une tumeur ou des espaces vasculaires adjacents sans infiltration dans la tumeur elle-même. Ceci est considéré comme des TIL absents.

**2)** Un infiltrat de TIL non rapide est défini comme un infiltrat focal dans la tumeur qui peut être isolé, segmentaire ou multifocal.

**3)** Un infiltrat de TIL rapide est défini comme la présence d'une perméation diffuse du tumeur par TIL ou par un infiltrat de TIL sur toute la base de la tumeur.

Les infiltrats de TIL ont été corrélés avec les métastases ganglionnaires sentinelles et les résultats cliniques avec la charge mutationnelle du mélanome primaire (62).

#### **2-4-2-10 Régression tumorale**

Les directives du College of American Pathologists la définisse comme le remplacement des cellules tumorales par inflammation lymphocytaire ainsi que l'atténuation de l'épiderme et non laminé fibrose cutanée avec des cellules inflammatoires, mélanophagocytose et télangiectasie. Des études récentes contestent son rôle pronostique et ont montré qu'elle n'affecte pas de manière significative la métastase ou la survie (62).

Les caractéristiques pathologiques de la tumeur primitive doivent former la base de la prise de décision pour la gestion des patients atteints de mélanome.

#### **2-4-2-11 Nécrose**

La nécrose est une caractéristique commune, en particulier dans les masses plus importantes. Sa présence est corrélée à une tumeur maligne et à une courte durée de survie dans un ensemble d'étude de 389 néoplasmes mélanocytaires contenant à la fois des lésions bénignes et malignes de divers endroits (bouche, pieds et lèvres, peau) (2).

#### **2-4-2-12 Technique du ganglion sentinelle**

Le ganglion sentinelle consiste en la progression accordée des cellules tumorales dans le système lymphatique à proximité de la lésion.

La SNB est une procédure de stadification standard chez les patients atteints de mélanome cutané primaire cliniquement localisé. C'est le facteur pronostique indépendant le plus puissant du mélanome de stade clinique I et II1. Sa grande précision est désormais reconnue dans toutes les directives internationales relatives au mélanome. Le mélanome au statut du ganglion sentinelle (SN) négatif a un meilleur taux de survie que le mélanome à SN positif. Cependant, un SN négatif ne garantit pas une survie sans maladie ni de récurrence. (68,69)

La technique du ganglion sentinelle est donc recommandée dans les mélanomes dépassant 1 mm, s'il y a invasion des vaisseaux sanguins ou du tissu lymphatique ou encore si le patient est jeune et présente un taux mitotique remarquable. (61,70) .

Une injection d'un colorant « bleu patenté » ou d'un traceur radioactif sous la lésion excisée nous permet de reconnaître le premier ganglion le plus proche de la tumeur dit ganglion sentinelle. C'est ce dernier qui est retiré pour l'anatomopathologie. Si l'analyse révèle qu'il est atteint, cela signifiera que la tumeur s'est propagé ; Un curetage ganglionnaire de la zone est donc possible.(70)

### **2-4-3 Facteur biologique**

#### 2-4-3-1 Taux de lactate déshydrogénase (LDH)

La LDH est une enzyme fondamentale qui intervient dans la transformation des sucres en énergie. Elle est rencontrée principalement dans le sang et son augmentation prétend qu'il y a de fortes probabilités de métastases, ce qui empire le pronostic (63).

***Chapitre 3 :  
Génétique  
et prédisposition  
génétique***



## Chapitre 3 : Génétique et prédisposition génétique

### 3-1 Oncogenèse du mélanome

Le mélanome peut être considéré comme une maladie polygénique multifactorielle. Les altérations génomiques sous-jacentes au développement du mélanome appartiennent à deux grandes classes de gènes (20) :

- a) Les suppresseurs de tumeurs, dont la fonction est d'empêcher la transformation maligne des cellules, et auxquels appartiennent la plupart des gènes liés au mélanome.
- b) Les oncogènes eux-mêmes, dont la fonction est de stimuler la progression tumorale .

L'exposition intermittente aux UVs intenses est considérée comme un facteur étiologique important pour le mélanome et ainsi aide à la progression métastatique par les voies alternatives.

La première voie implique une réponse inflammatoire induite par des dommages aux kératinocytes. L'activité des neutrophiles induite par les UVs stimule l'angiogenèse et favorise la capacité des cellules de mélanome à migrer vers les cellules endothéliales.

Une deuxième voie agit via BRAFV600E, qui n'est pas une mutation de signature UV, mais les mélanocytes exprimant BRAFV600E sont sensibles à la genèse du mélanome par mutation de TP53 induite par UV, un gène suppresseur de tumeur.

### 3-2 Les changements épigénétiques

Les changements épigénétiques comprennent la méthylation aberrante de l'ADN à la cytosine (5mC), la 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC), les modifications des histones, l'expression de l'ARNc, le remodelage de la chromatine et le positionnement des nucléosomes.

Les cellules cancéreuses, aussi appelées cellules souches cancéreuse (CSC) se singularisent par deux principales propriétés, connues également chez les cellules souches non tumorales (51) :

- le pouvoir de se reproduire indéfiniment (auto-renouvellement)

- la capacité d'envahir des régions tissulaires réservée, en temps normal, à d'autres types cellulaires. (multi-potentialité)

Suite à l'accumulation de nombreux événements génétiques, la transmutation des mélanocytes évolue d'un état dit normal à un état cancéreux suivant trois phases (52) :

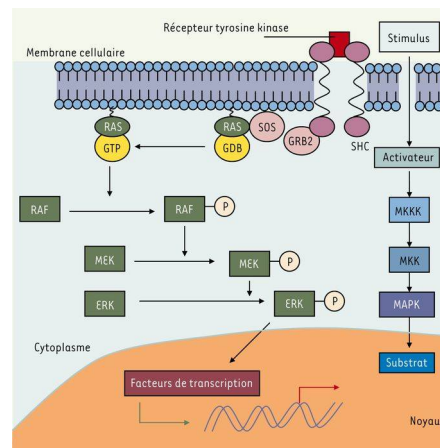
- i.** Initiation : mutation rapide et irréversible de l'ADN causée par les rayons UVs, les produits chimiques, les virus ou autres. À ce stade, les cellules lésées ne sont pas encore des cellules tumorales. D'où l'impossibilité de les déceler, sur le plan morphologique, des cellules non mutées.
- ii.** Promotion : correspond à la prolifération clonale des cellules mutées. Histologiquement, on assiste à un phénomène dit de « conversion », qui sous l'effet des promoteurs tumoraux qui ne sont pas toujours des agents carcinogènes par eux même, tel que les hormones, les facteurs de croissance ou encore l'inflammation chronique, modifient le phénotype normal en phénotype malin. Cet échelon permet de déterminer les états dits « pré néoplasiques » , « les formes frontières » ou « les formes in situ » .
- iii.** Progression tumorale : marquée d'une part par son indépendance de croissance, l'expression du phénotype de malignité ainsi que son instabilité génétique. D'autres part, elle se caractérise par l'acquisition des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorales, la capacité métastatique et de la résistance aux antimétabolites.

### **3-3 Gènes impliqués dans le mélanome**

La pathogenèse du mélanome est déterminée par des facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux. Son incidence est influencée par la pigmentation de la peau, les antécédents d'exposition au soleil et la situation géographique. Les données sur l'homme et la souris indiquent que l'inactivation de INK4A – CDK4 – RB et ARF – p53 sont deux événements quasi-obligatoires dans la genèse du mélanome (73).

L'analyse génétique de 41 patients atteints de mélanome a identifié des mutations activatrices de BRAF et une perte de p16 et d'ARF fonctionnelles dans la majorité des cas (29/41, 36/41 et 29/41 respectivement), tandis que les altérations / pertes de PTEN, les mutations NRAS et TP53 ont été moins fréquemment remarquées ( 6/41, 6/41 et 10/41 respectivement). Dans les 12 profils mutationnels résultants, la perte de p16 / ARF associée à BRAFV599E muté était la plus représentée. De plus, les mutations TP53 et PTEN étaient toujours accompagnées d'altérations BRAF, tandis que la perte PTEN a été trouvée en association avec les mutations CDKN2A ou TP53 en l'absence d'activation BRAF. Le profil p16 / ARFΔ + BRAF / RAS était significativement associé à une survie plus longue, tandis que des profils mutationnels complexes ont été détectés dans une maladie très agressive et une faible survie (74).

### 3-3-1 Gène BRAF



**Figure 40:** Voie de signalisation des MAP-kinases (128) .

Le lien entre les mutations du gène BRAF et le mélanome a été établi en 2002 par Davies et ses collaborateurs. Il existe chez l'homme 3 gènes RAF : A-RAF, B-RAF et C-RAF. Le gène BRAF code pour une sérine/ thréonine kinase (régulées par la liaison à la protéine RAS) intervenant dans la voie de signalisation des MAP-kinases pour traduire les signaux de régulation de Ras à MEK 1/2. L'activation de cette voie conduit à des événements cytoplasmiques et transcriptionnels communs au développement de multiples cancers.

Remarquablement, la mutation la plus prépondérante (80%) est une seule substitution de l'acide glutamique par la valine au niveau de l'acide aminé 600 (la mutation V600E) conduisant à une activation de manière constitutive du BRAF et de la transduction du signal en aval dans la voie MAP kinase (V599E). Cette suppléance représente un trait génétique pour environ 50 % des mélanomes. Les transmutations BRAF ne sont pas dispersées au hasard à travers la protéine mais se regroupent dans des régions spécifiques de la protéine BRAF. De plus, Elle seule est insuffisante pour produire une croissance tumorale (75–77) .

### 3-3-2 Gène CDKN<sub>2</sub>A

Le gène CDKN2A (découvert en 1994) est situé sur le chromosome 9p21. Il est supprimé ou muté dans 0,2 à 2 % des mélanomes sporadiques humains, il semble que ce soit la mutation prédisposante dans 25 à 40 % de mélanome familial. Ce gène code pour deux protéines structurellement différentes qui participent au contrôle du cycle de division cellulaire, p14<sup>ARF</sup> et p16<sup>INK4a</sup>, toutes deux agissant comme suppresseurs de tumeurs (53,59) :

Le gène p14<sup>ARF</sup> (également appelé ARF), tire son nom de l'utilisation d'un autre cadre de lecture des exons qu'il partage avec INK4A. L'ARF fonctionne comme un suppresseur de tumeur en arrêtant le cycle cellulaire ou en favorisant la mort cellulaire après des dommages de l'ADN ou lorsque divers oncogènes ou la perte de Rb stimulent la prolifération cellulaire aberrante. Le p14<sup>ARF</sup> participe au processus réglementaire de base qui contrôle les niveaux de la protéine p53. Il agit à travers la protéine de la souris double minute 2 (MDM2), qui déclenche l'ubiquitination de p53, provoquant ainsi sa destruction dans le protéosome. p14<sup>ARF</sup> se lie à MDM2, inhibe la p53 et de cette manière provoque l'accumulation de p53; ce dernier arrête alors le cycle cellulaire au site G2 – M, permettant la réparation de l'ADN endommagé ou l'induction de l'apoptose. Dans les cellules, la déficience du gène p14<sup>ARF</sup> abroge la sénescence induite par l'oncogène et augmente la susceptibilité de la transformation en rendant la voie p53 inactive. In vitro, l'immortalisation des cellules surviennent souvent avec la perte d'ARF ou de p53. Chez les animaux, une carence en ARF raccourcit le temps nécessaire au développement d'un mélanome après une exposition à la lumière ultraviolette (79).

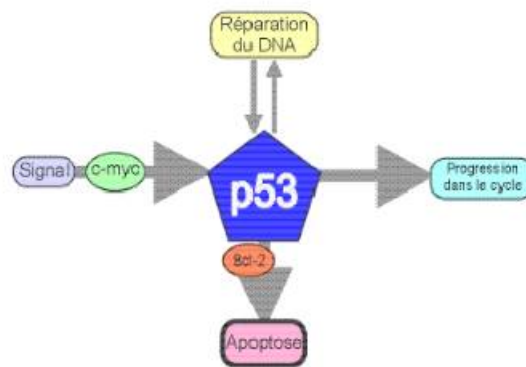
Des mutations germinales de p16INK4A sont trouvées dans 20 à 30 % des formes familiales. Celles-ci sont plus fréquentes dans les familles avec 3 cas ou plus de mélanome, ou comprenant un cas de mélanome multiple primitif (80). p16 INK4A est un gène suppresseur de tumeur appartenant à la famille des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK), qui agit lors de la phase de transition G1-S en régulant négativement l'activité du complexe cycline D1-CDK4 ; blocage qui conduit à une interruption du cycle cellulaire en G1 d'où l'arrêt de la prolifération des cellules dont l'ADN est endommagé ou qui présentent des oncogènes activés ou encore lorsque les cellules vieillissent ou sont surpeuplées (81). Sa mutation témoigne de la relation entre génétique et environnement. Lorsque les deux produits géniques de CDKN2A (INK4A et ARF) sont déficients, la période de latence est encore plus courte. (82). Les gènes qui codent pour CDK4 et la cycline D1 (CCND1) codent pour des protéines qui agissent en aval d'INK4A, et sont également mutés dans certains mélanomes. Ces cibles d'INK4A (complexe cycline D1-cdk4) fonctionnent ensemble dans le cadre d'un complexe qui favorise la progression du cycle cellulaire en phosphorylant la protéine du rétinoblastome (produit du gène suppresseur de tumeur RB-1, pour rétinoblastome-1), un régulateur du cycle cellulaire. La cycline CD1 de type D peut avoir un rôle oncogène dans le mélanome acral, dans lequel l'amplification du gène CCND1 et la surexpression de la protéine cycline CD1 se produisent plus fréquemment que dans le mélanome sur d'autres sites (83).

Une faible incidence de mutations a été décrite pour le gène CDKN2B dans les tumeurs de mélanome sporadique. Il n'a été détecté que deux mutations dans l'exon 1 du gène CDKN2A, toutes les deux dans la tumeur du mélanome M13: transition G vers A en position 149 produisant un codon stop, et la nouvelle mutation faux-sens Leu298 (leucine → proline) (82).

### **3-3-3 Gène TP53**

Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur produisent normalement des protéines qui ralentissent la réplication cellulaire, permettant ainsi de réparer les dommages potentiels de l'ADN. Une seule copie intacte de ces gènes suffit pour maintenir cet équilibre. Cependant dans les cellules où les anti-oncogènes sont absents ou ne fonctionnent pas correctement, il n'existe plus de contrôle de la prolifération, les erreurs génétiques restent donc non réparées et s'accumulent.

Parmi les anti-oncogène les plus remarquable, on retrouve la TP 53 se localisant sur le bras court du chromosome 17 et code pour la protéine nucléaire p53 (53 kDa) qui agit normalement dans la régulation négative du cycle cellulaire, la division cellulaire et la réparation, le contrôle de la stabilité génétique et l'apoptose (si les réparations sont trop nombreuses). Sa teneur augmente brusquement dans le noyau lorsque l'ADN de la cellule est altéré. Cette dernière se bloque en phase G1, ce qui lui accorde plus de temps pour réparer l'ADN avant sa nouvelle réplication évitant par conséquent la cancérisation (84).



**Figure 41:** Rôle primordial de la protéine p53 dans la régulation du cycle cellulaire : en présence de c-myc, la p53 contrôle la division cellulaire, en vérifiant l'intégrité de l'ADN. Si l'ADN n'est pas correct ou si Bcl-2 est absent ou inhibé, on observe une stimulation de la voie de l'apoptose. Si, au contraire, l'ADN a pu être réparé, le cycle cellulaire se poursuit (84).

Lorsque le gène TP53 est muté, la protéine devient inactive ainsi les promoteurs de la croissance cellulaire se révèlent et engagent une poussée anarchique de la cellule, ceci dit, une tumeur cancéreuse (77). Les mutations de TP53 dans les tumeurs du mélanome primaire induites par le rayonnement UVB ont été précédemment décrites par Zerp et al (85). Cette mutation est rencontrée dans presque 50 % de tous les cancers cutanés mais reste cependant peu commune dans les mélanomes cutanés. Celle-ci consistent principalement en des transitions localisées de C en T sur les sites dipyrimidiniques du à une signature spécifique attribuée à la partie UVB du spectre solaire. L'influence du rayonnement UVB dans ces mutations n'est pas claire (82).

### **3-3-4 Voie C kit**

Le gène KIT code pour un récepteur transmembranaire tyrosine Kinase de type III. Il comprend cinq domaines différents comportant un domaine extracellulaire glycosylé de liaison au ligand contenant 5 répétition de type immunoglobuline (Ig) (codée par les exons 1Y9), un domaine transmembranaire hydrophobe (codée par l'exon10), et une partie intracellulaire constituée d'un domaine juxta-membranaire (codé par l'exon 11) et 2 domaines intracellulaires tyrosine kinase (codées par les exons 12Y21).

L'activation du gène Kit est visible dans le développement d'un grand nombre de cellules regroupant les cellules progénitrices hématopoïétiques, les cellules germinales primordiales, les mastocytes, les mélanoblastes et les cellules interstitielles de Cajal.

C-kit est exprimé par les mélanocytes normaux. Le gène Kit est impliqué dans l'initiation et la progression de différents types de cancers. Dans les mélanomes, le complexe Ckit-SCF joue un rôle important dans la prolifération cellulaire, la motilité et l'invasion tumorale. L'importance de la mutation de C-Kit est connue depuis de nombreuses années dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. Cette anomalie avait initialement été recherchée dans les mélanomes, sans succès, certainement du fait de sa présence dans un sous-groupe particulier : les mélanomes muqueux, acro-lentigineux et dans les mélanomes développés suite à une exposition solaire chronique (86).

### **3-3-5 Gène de la Bêta-caténine**

La voie Wnt / bêta-caténine est impliquée dans diverses activités cellulaires normales - y compris la détermination, la prolifération, la migration et la différenciation - dans le développement embryonnaire et l'homéostasie adulte. La dérégulation ou l'activation constitutive de la voie Wnt / bêta-caténine peut conduire à la formation de cancer. L'activation constitutive de la voie de signalisation Wnt / b-caténine est observée dans le tiers de mélanomes, mais les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette activation ne sont toujours pas entièrement compris. Les mélanocytes b-caténine activés contournent la sénescence en régulant à la baisse l'expression de p16INK4a (87).

### **3-3-6 Gène APAF-1**

Apaf-1 est un effecteur de mort cellulaire qui agit avec le cytochrome c et la caspase-9 pour médié l'apoptose dépendante de p53. La perte d'expression d'Apaf-1 s'accompagne d'une perte allélique dans les mélanomes métastatiques. Les mélanomes Apaf-1 négatifs (inactivé) sont invariablement chimio-résistants et sont incapables d'exécuter un programme apoptotique typique en réponse à l'activation de p53. La restauration des niveaux physiologiques d'Apaf-1 par le transfert de gène ou le traitement par le 5-aza-2'-deoxycytidine (5aza2dC) améliore considérablement la chimiosensibilité et sauve les défauts apoptotiques associés à la perte d'Apaf-1 (76,88).

### **3-3-7 Gène RAS**

On distingue deux voies de signalisation RAS : la RAS / RAF / MAPK et la voie RAS / PI3-K / PTEN / AKT. Toutes les deux se sont montrées activé dans les mélanomes primaires. De plus, BRAF, qui est un composant de la voie de signalisation RAS / RAF / MAPK, est muté dans 60 à 80 % des mélanomes et nævus mélanocytaires bénins. Comme RAS stimule directement PI3-K et PTEN atténue la signalisation PI3-K, La relation génétique décrite pour NRAS, BRAF, et PTEN / MMAC1 soulève la possibilité que l'activation BRAF et l'inactivation PTEN / MMAC1 coopèrent pour simuler l'activation du NRAS afin de favoriser la tumorigenèse du mélanome (89).

### **3-3-8 Gène PTEN**

La Phosphatase and tensin homolog deleted in from chromosome ten est un gène suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 10q 23,3. La protéine PTEN a au moins deux fonctions biochimiques: elle a à la fois une activité lipide phosphatase et protéine phosphatase.

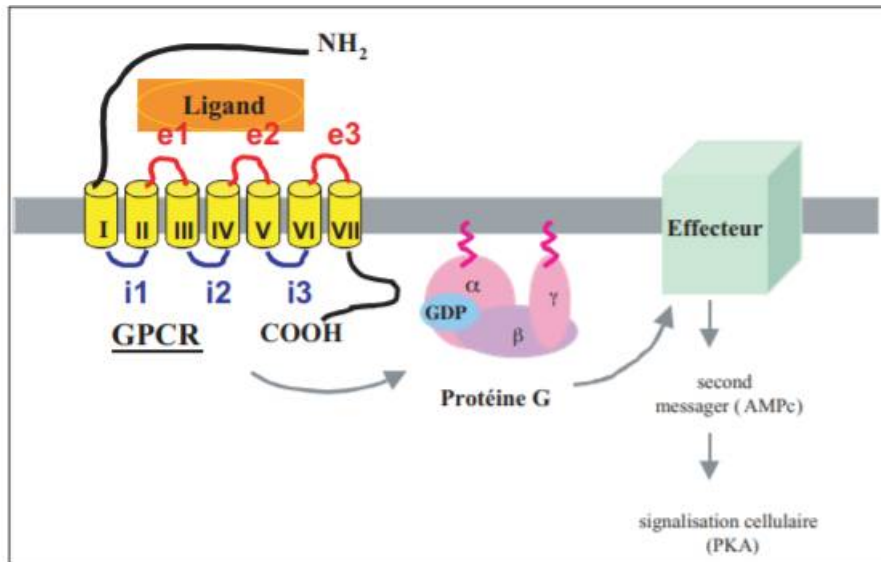
L'activité phosphatase lipidique du PTEN diminue le niveau intracellulaire de PtdIns (3,4,5) P3 et l'activité Akt en aval. La progression du cycle cellulaire est arrêtée à G1 / S, médiée au moins partiellement par la régulation positive de l'inhibiteur de kinase dépendant de la cycline p27. En outre, l'apoptose induite par un agoniste est médiée par PTEN, par le biais de la régulation à la hausse de la machinerie pro-apoptotique impliquant les caspases et BID, et la régulation à la baisse des protéines anti-apoptotiques telles que Bcl2.

L'activité protéine phosphatase de PTEN est apparemment moins centrale dans son implication dans la mélanogenèse. Elle est impliquée dans l'inhibition de la formation d'adhérences focales, la propagation et la migration des cellules, ainsi que dans l'inhibition de la signalisation MAPK stimulée par le facteur de croissance. Par conséquent, les effets combinés de la perte d'activité des lipides PTEN et de la protéine phosphatase peuvent entraîner une croissance cellulaire aberrante et échapper à l'apoptose, ainsi qu'une propagation et une migration cellulaires anormales (90).

Dans le mélanome, un grand nombre de mutations germinales PTEN (~ 30%) ont été trouvées dans l'exon 5 qui code pour le domaine de la phosphatase, le reste est dispersé le long du gène PTEN entier sauf à l'exon 9 (91). La perte de PTEN a été principalement observée comme un événement tardif, bien qu'une perte dose-dépendante de la protéine et de la fonction PTEN ait également été impliquée dans les premiers stades de la cancérogenèse et suggèrent un mécanisme épigénétique d'inactivation fonctionnelle bi-allélique. En outre, la perte de PTEN et l'activation de l'oncogène RAS semblent se produire de manière réciproque, qui pourraient tous les deux coopérer avec la perte de CDKN2A à l'initiation du mélanome (90).

### **3-4 Gènes de faible pénétrance**

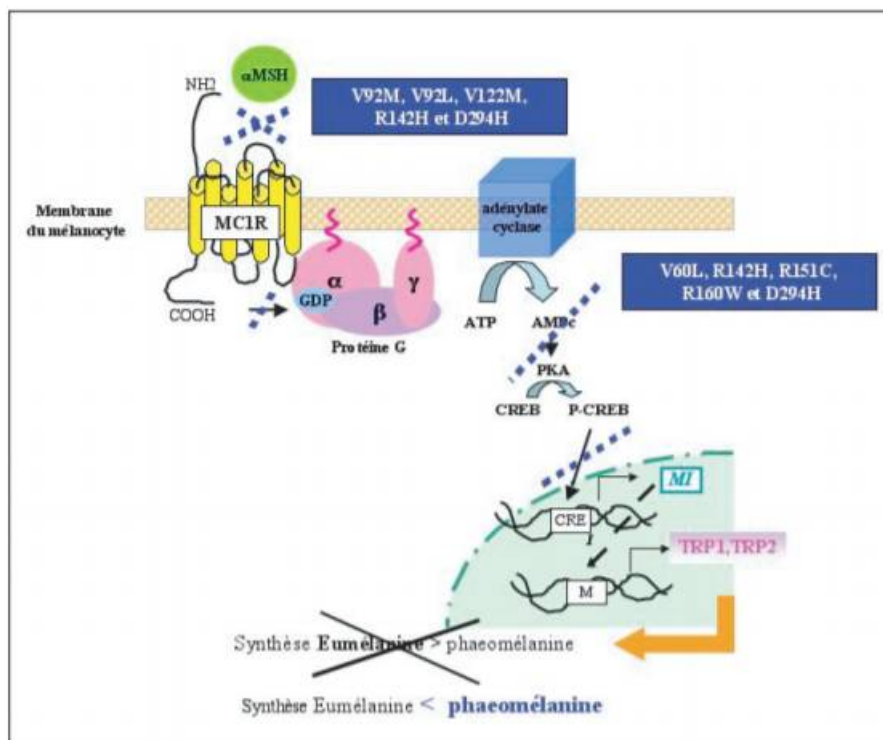
Des mutations de ces gènes seraient associées à des risques plus faibles de développer un mélanome, mais détectées plus fréquemment dans la population générale, leur détermination aurait logiquement un impact plus important sur la société en terme de prévention sanitaire et de suivi des patients à risque. On retrouve à leur tête le gène MC1R. La lésion de MC1R avec ses ligands active la voie PKA (20).



**Figure 42:** Le récepteur MC1R, un récepteur appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (92) .

De nombreux polymorphismes du gène MC1R ont été isolés dans la population mondiale, en particulier chez les Caucasiens. Environ quatre-vingts variants alléliques ont été décrits jusqu'à présent, dont neuf se sont avérés être des variants fonctionnels. Généralement, il s'agirait de substitution d'un seul nucléotide, d'un acide aminé par un autre (exemple V60L : une valine au nucléotide 60 est remplacée par une proline).

Certains de ces variants (Val60Leu, Ile40Thr, Arg142His, Arg151Cys, Arg162Pro, Arg160Trp, Asp294His) sont incapables de synthétiser l'AMPC avec la même efficacité du variant de type commun ou sauvage de MC1R en réponse à la stimulation de  $\alpha$ -MSH, tandis que d'autres variants (Val122Met, V92M, V92L, R142H, D294H) ont démontré une affinité de liaison plus faible avec  $\alpha$ -MSH. Ces sujets auraient une expression suppressive dans la fonction physiologique du MC1R, c'est-à-dire que les mélanocytes synthétiseraient de la phéomélanine au lieu de l'eumélanine (92).



**Figure 43:** Représentation des principaux variants fonctionnel de MC1R (92) .

***Chapitre 4 :  
Prise en charge  
et traitement***



## Chapitre 4 : Prise en charge et traitement

Cette section passe en revue les principales approches thérapeutiques disponibles pour traiter le mélanome.

### 4-1 Excision chirurgicale

L'exérèse chirurgicale est le traitement le plus courant et le mieux accepté du mélanome stade I (sans métastases). Les marges d'exérèse chirurgicales utilisées dans le cadre de cette résection sont basées sur plusieurs essais cliniques de tumeurs primaires et sont définies comme suit:

**Tableau XIII:** Marges d'exérèse chirurgicales recommandées en fonction de l'épaisseur de Breslow, Recommandée par la NCCN (4,39) .

Épaisseur selon Breslow	Marges chirurgicales recommandées
Intraépidermique (in situ)	0,5 -1 cm
<1 mm	1,0 cm
1,0 – 2,0 mm	1,0 - 2,0 cm
>2 mm	2,0 cm

### 4-2 Curage ganglionnaire (technique du ganglion sentinelle)

Le curage ganglionnaire consiste à retirer l'ensemble des ganglions lymphatiques localisés sur la zone de drainage du mélanome. C'est un traitement de référence lorsque le malade présente des ganglions locorégionaux atteints. Cependant cette méthode n'améliore point le pronostic vital. (93)

### 4-3 Radiothérapie palliative

Le mélanome malin cutané a longtemps été considéré comme une tumeur résistante à la radiothérapie. Cette idée était basée sur le fait que les mélanocytes sont connus pour réparer facilement les dommages de l'ADN induits par les rayonnements à faible dose. Cependant, les

preuves cliniques suggèrent que certains types de mélanomes, en particulier les mélanomes muqueux de la région de la tête et du cou, devraient être traités par irradiation pour prévenir la récurrence. Il a aussi remarqué que le LMM rechute fréquemment lorsque seule l'ablation chirurgicale est utilisée. Les lésions de CMM non résecables peuvent également être traitées par irradiation par neutrons thermiques. De plus, la radiothérapie locale permet de potentialiser la réponse locale antitumorale induite par l'immunothérapie pour le traitement des métastases en transit de mélanome (94)

Sur 250 patients, ceux randomisés dans le groupe radiothérapie ont montré une amélioration statistiquement significative du contrôle des ganglions lymphatiques par rapport aux patients du groupe d'observation (95).

La radiothérapie est aussi connue pour soulager les douleurs métastatiques et de ce fait, améliorer la qualité de vie du patient (53).

#### **4-4 Traitement adjuvant du mélanome métastatique : Immunothérapie**

Il a été démontré que le mélanome est une tumeur particulièrement immunogénique. L'immunothérapie implique l'administration d'anticorps monoclonaux, de cellules T ou de cytokines immunostimulantes visant à amorcer le système immunitaire et à activer les réponses immunitaires contre les cellules tumorales résiduelles. Ainsi, les immunothérapies ont été développées pour les patients atteints de mélanome malin avec des métastases à distance (stade IV) et également pour les patients de stade II – III atteints de maladie micro métastatique parmi la fraction des patients ayant une propagation microscopique de tumeurs détectée dans les ganglions lymphatiques (95):

##### **4-4-1 Interféron alpha 2b (IFN2b)**

Depuis 1986, la FDA américaine a admis l'utilisation de l'IFN- $\alpha$  comme agent d'immunothérapie contre le mélanome cutané à haut risque de rechute après excision chirurgicale totale (les mélanomes de stade 2 dont l'épaisseur excède 1,5 mm et/ou s'il y a présence d'ulcération ou pour quelques mélanomes de stade 3). Cet agent a largement été connu pour ses nombreux effets secondaires et a révélé que son association à la

chimiothérapie n'était pas plus efficace que la chimiothérapie seule. Cette thérapie n'est pas recommandée chez les patients atteints psychiatriques ou encore de maladie auto-immune du fait qu'elle engendre l'apparition ou la chute d'un état dépressif.

De plus, des études prospectives d'un suivi des patients à long terme ont démontrées que l'IFN- $\alpha$  améliore la survie sans rechute mais qu'il n'avait aucun impact sur la survie à distance sans métastases ou la survie globale (96).

Le schéma thérapeutique d'IFN2B (Introna®) ayant une AMM est le suivant : phase d'induction par 20 millions d'unités/mètre<sup>2</sup> par jour, en intraveineux, 5 jours/7 pendant 1 mois, suivie d'une phase d'entretien par 10 millions d'unités/m<sup>2</sup> en sous-cutané, 3 fois par semaine pendant 11 mois si les ganglions sont envahis sinon il est administré à raison de 3 inj SC 3 fois par semaine durant 18 mois (53).

#### **4-4-2 Cytokines**

Le traitement intraveineux à forte dose d'IL-2 s'est justifié efficace dans le traitement du mélanome stade IV et a été approuvé pour cet usage par la FDA en 1998. L'IL-2, une cytokine produite par les lymphocytes T, est impliquée dans les effets immunostimulants sur le système immunitaire, tels que la stimulation des cellules tueuses naturelles NK et l'augmentation de la fonction des lymphocytes T. Les essais cliniques ont montré que l'administration d'IL-2 alpha (Aldesleukin, Proleukin®, Prometheus Inc., CA, USA) à raison de 3 MUI\*3 par semaine pendant 18 mois améliore légèrement la survie à 5 ans pour les patients ayant un mélanome ulcéré ou plus de 2 mm de Breslow, sans signe de métastases (97). Cependant, son utilisation à de telles doses est limitée par leur toxicités élevées.

De nouvelles cytokines ont été récemment incluses dans la recherche de nouveaux outils en immunothérapie dans le mélanome. IL-15 et IL-21 ont une structure similaire à IL-2 et stimulent tous deux les réponses immunitaires spécifiques des lymphocytes T. Le co-traitement avec les deux cytokines peut améliorer les réponses des cellules T CD8 + et CD4 +. L'IL-21 semble être un agent prometteur car il n'augmente pas la production de lymphocytes T régulateurs / suppresseurs, ce qui est un problème courant avec le traitement à l'IL-2 (95).

### **4-4-3 Immunothérapie adoptive**

L'immunothérapie adoptive est une méthode utilisant l'activation ex vivo et l'expansion des lymphocytes réactifs aux tumeurs du patient, qui sont ensuite administrés au même individu. Les lymphocytes infiltrant les tumeurs sont des lymphocytes T dotés d'une réactivité tumorale spécifique et ils offrent une stratégie de traitement prometteuse pour la régression tumorale et des techniques d'éradication tumorale ciblées dans lesquelles des taux de réponse atteignant 72% ont été observés. D'autres types de cellules, comme les cellules dendritiques et les macrophages, ont également été utilisés dans les essais de phase I (95).

### **4-4-4 Vaccins anti-mélanome**

Les vaccins sont des immunostimulants spécialisés administrés chez les patients présentant des mélanomes de stade IV à risque intermédiaire à élevé avec des taux de réponse très faibles.

Le principe de la vaccination anti-mélanomique est de donner un seul antigène ou un mélange d'antigènes qui sont spécifiques à la croissance des mélanocytes cancéreux induisant ainsi l'activation des lymphocytes par une reconnaissance de ces antigènes dans le but d'améliorer la réponse immunitaire anti-tumorale et la surveillance jusqu'à régression tumorale totale. Auparavant, divers antigènes uniques étaient choisis parmi les protéines dérivées des mélanocytes découvertes. Des protéines telles que le gène codant pour l'antigène du mélanome (MAGE) -1 et -3, l'antigène mélanomique reconnu par les cellules T (MART) -1, la tyrosinase ou la gp100 et des protéines qui sont des antigènes surexprimés dans les mélanomes peuvent être utilisés explicitement comme antigènes vaccinaux contre le mélanome. Le site Web Cancer Immunity contient une liste d'antigènes tumoraux potentiels dans le développement de vaccins (95).

La vaccination est généralement bien tolérée et peut être associée en toute sécurité avec le nivolumab dans le traitement adjuvant du mélanome (98).

#### **4-4-5 Inhibiteurs de check-point immunologique (ICP)**

Le concept de thérapie par ICP est basé sur le fait que certains types de cellules immunitaires, comme les cellules T, présentent à leur surface des protéines de point de contrôle qui régulent les réponses immunitaires afin d'éviter des réactions excessives de type auto-immunité par exemple. Les cellules cancéreuses détournent ce système et expriment de grandes quantités de ces protéines dans le but d'empêcher la prolifération, la survie et les fonctions effectrices des cellules T activées, entraînant ainsi une durée limitée de la réponse immunitaire. L'immunothérapie correspondante consiste donc à utiliser des ICP pour bloquer ces protéines et restaurer la capacité des cellules T à tuer les cellules cancéreuses.

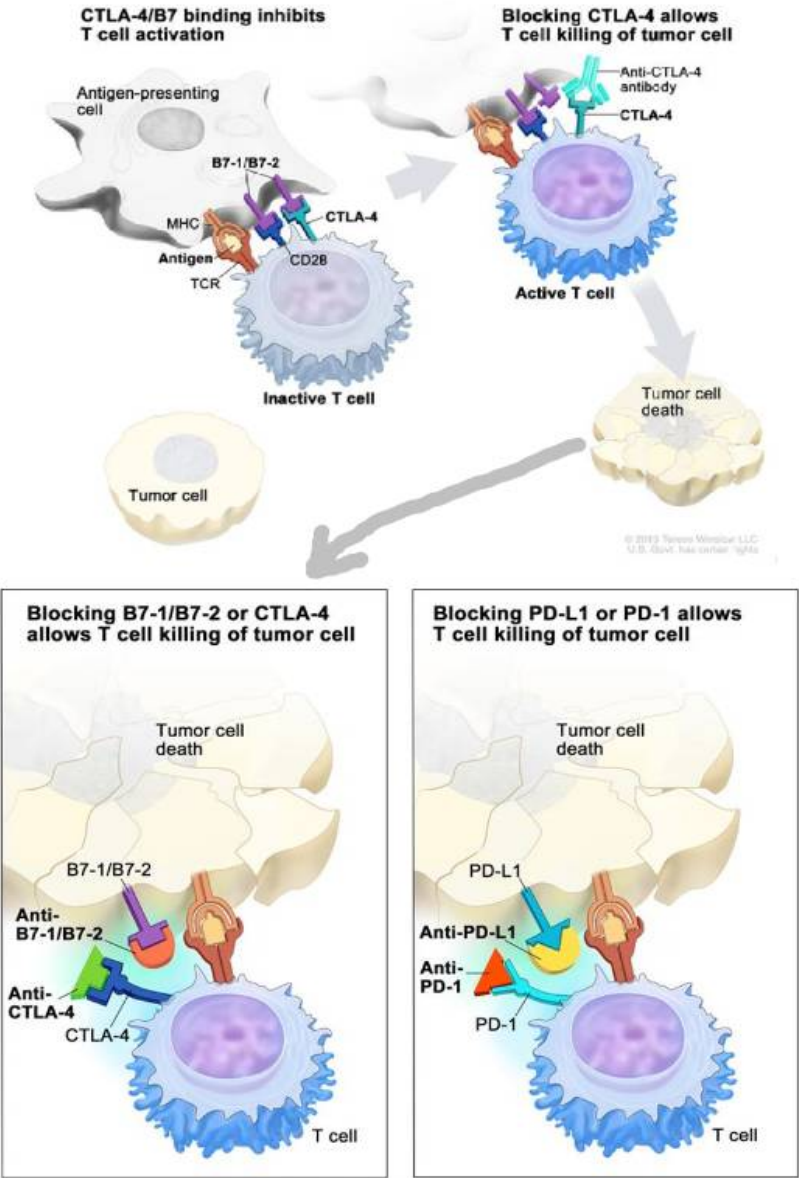
Il existe aujourd'hui deux inhibiteurs majeurs du point de contrôle immunitaire : le CTLA-4 (cytotoxic T Lymphocytes Associated protein 4) et le PD-1 (programmed cell death protein-1) (95).

##### **4-4-5-1 inhibiteurs de CTLA-4**

CTLA-4 est un récepteur inhibiteur exprimé sur les lymphocytes T activés par l'antigène, les cellules B et certaines myéloïdes.

Le premier inhibiteur approuvé par la FDA fut l'ipilimumab (MDX-010) en 2011. celui-ci est un Ac monoclonal humain qui cible l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (39) et qui s'est révélé efficace lors de son usage dans le traitement des mélanomes métastatiques non mutés BRAFV600 que ce soit en monothérapie ou associé à d'autres agents, y compris des vaccins anticancéreux (99). Cela a été appuyé par des études rétrospectives qui ont démontré que le traitement du stade IV à l'ipilimumab donnait des taux significativement plus élevés de survie sans récurrence à 5 ans (40,8 % contre 30,3%), survie à 5 ans sans métastases à distance et la survie globale à 5 ans (65,4 % contre 54,4%) par rapport aux patients à qui le placebo a été prescrit (100). Cependant cette molécule (à la dose de 10 mg / kg) enregistre plusieurs événements indésirables d'origine immunitaire (IRAE) dont 15 à 30 % de grade 3 ou 4 (99).

De ce fait, Les lignes directrices du NCCN restreint l'emploi de cette forte dose qu'aux patients recevant une chimiothérapie en même temps et recommandent plutôt son administration en monothérapie intraveineuse à 3 mg / kg durant 90 min, répété toutes les 3 semaines, ce qui fait 4 doses en totale, jusqu'à progression de la maladie chez les patients présentant un stade réséqué IIIA avec des métastases supérieures à 1 mm, stade réséqué au stade IIIB-C, ou réséqué la récurrence ganglionnaire (2).



**Figure 44:** Mécanismes des ICP immunitaire pour la reconnaissance des cellules cancéreuses (130).

Il existe aussi le tremilimumab

Le peptide glycoprotéine 100, dérivé de la protéine mélanosomale, s'est confirmé induire des réponses immunitaires et potentiellement améliorer l'efficacité du traitement à l'IL-2 à haute dose chez les patients atteints de mélanome métastatique. Cependant, il semble avoir une activité anti-tumorale limitée lorsqu'il est utilisé comme traitement unique.

D'après une étude faite par Hodi et ses collègues, l'administration d'ipilimumab, avec et sans vaccin peptidique gp100, a amélioré la survie globale des patients atteints d'un mélanome métastatique préalablement traité.

#### **4-4-5-2 Inhibiteur PD-1**

Le PD-1, tout comme le CTLA-4, est un régulateur immunitaire des cellules T clé appartenant à la famille des récepteurs co-stimulateurs CD28: 7 . Le ligand PDL-1 se trouve sur les cellules tumorales, tandis que les récepteurs PD-1 sont exprimés sélectivement sur les cellules T CD4 + et CD8 +, les monocytes, les cellules T NK, les cellules B et les cellules dendritiques (101,102).

En mars 2019, la FDA a approuvé six anticorps monoclonaux ciblant PD-L / PD-L1, dont l'atezolizumab, l'avelumab, le durvalumab, le cémipimab, le nivolumab (2014) et le pembrolizumab (2019) en monothérapie dans le traitement des patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable quelque soit leur statut BRAF et présentant une progression de la maladie après avoir reçu un traitement de première intention. le nivolumab (MDX-1146) est administré à raison de 3mg/kg durant 60 min toutes les 2 semaines et 2mg/kg durant 30 min toutes les 3 semaines pour le pembrolizumab tant que l'effet recherché est observé . Ces molécules se sont vu arrivées en première ligne dépassant l'ipilimumab grâce à leur action plus rapide et spécifique (99). Selon des essais de phase 3 randomisés en double aveugle, la survie sans récurrence à 1 an est nettement plus élevée chez les patients atteints de mélanome de stade III B, III C ou IV ayant subi une résection régionale complète et traités par nivolumab que chez ceux traités par l'ipilimumab (70,5% contre 60,8%), et le risque de récurrence ou de décès est plus faible (100). À l'instar de l'ipilimumab, les événements indésirables d'origine immunologique des inhibiteurs de l'anti-PD-1 comprennent la fatigue, la diarrhée, les nausées, l'anémie et une diminution de l'appétit avec une incidence de grade 3 à 4 d'environ 14%.

Dans cette même étude, l'association de nivolumab et d'ipilimumab s'est avérée supérieure à l'ipilimumab seul ou nivolumab seul en terme de survie médiane sans progression (11,5 mois vs 2,9 mois vs 6,9 mois, respectivement). Le traitement d'association a également eu le taux de réponse le plus élevé à 57,6% (contre 43,7% nivolumab et 19% d'ipilimumab), avec une survie à 3 ans de 58 % contre 52 % pour le nivolumab seul contre 34% dans le groupe ipilimumab. Néanmoins cette synergie est au prix d'une forte toxicité (55 % d'effets indésirables de grade 3 à 4 contre 21 % pour le nivolumab et 28 % pour ipilimumab) (99).

Le lambrolizumab quant a lui a été approuvé en 2014 après avoir montrer un taux de réponse de 38% avec une survie médiane sans progression de 7 mois chez les patients atteint de mélanome métastaté (103).

**Tableau XIV:** Molécules testées selon le stade du mélanome (61).

	Stade III	Stade IV après chirurgie radicale
BRAF sauvage	Nivolumab ou Pembrolizumab	Nivolumab
BRAF muté	Nivolumab ou Pembrolizumab ou association dabrafénib/ tramétinib	Nivolumab

#### 4-4-5-3 Talimogène laherparepvec (T-VEC) :

Egalement approuvé par la FDA, est le premier agent accepté dans la classe émergente des thérapies virales oncolytiques (104). Il s'agit d'un virus herpes simplex-1 génétiquement modifié, vivant, atténué, codant pour le facteur de stimulation des colonies de granulocytes–macrophages (GM-CSF) à l'intérieur des cellules tumorales, provoquant ainsi une réponse antitumorale à l'aide d'un double mécanisme impliquant l'oncolyse virale des ces cellules et l'induction de l'immunité anti-tumorale de l'hôte (105,106). Le T-VEC est indiqué dans les mélanomes métastatiques non résécables sans atteinte interne (cérébrales, osseuse, pulmonaires..), récidivant après une chirurgie initial (107). Son association à l'ipilimumab a également été étudiée chez des patients touchés de mélanome avancé et fortement prétraité et s'est révélé plus bénéfique. Les données préliminaires d'un essai clinique de phase I b ont rapporté des taux de réponse de 50%, avec un taux de réponse complet de 22% (106).

## 4-5 Chimiothérapie cytotoxique

Cette voie de rétablissement agit en arrêtant ou en ralentissant la croissance des cellules cancéreuses en interférant avec leur capacité à se diviser ou se reproduire. Elle est utilisée généralement après échec ou contre indication d'immunothérapie ou de thérapie ciblée dans le traitement de mélanome stade 3 inopérable ou stade 4. Les agents chimiothérapeutiques les plus courants comprennent les agents alkylants (Dacarbazine, Témzolomide, Dotemustin, Nitrosou), les analogues du platine et les toxines micro tubulaires.

### 4-5-1 Dacarbazine (Déticène®)

La Dacarbazine (DTIC :diméthyl-triazéno-imidazole-carboxamide) : approuvée en 1970, est considérée comme la chimiothérapie la plus active compte tenu de son taux de réponse médiocre (à 7,5% d'après les deux essais randomisés les plus importants et les plus récents). Elle est administrée en monothérapie par injection ou perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 3 semaines (108). De plus, une autre nouvelle analyse a révélé qu'une survie supérieure à 18 mois n'était détectée que chez une fraction des patients. L'association chimiothérapie et interféron alpha (IFN) a nettement augmenté le taux de réponse à 50–60% mais n'a pas réussi à prolonger la survie (109).

Mais aussi d'autres résultats sur une période de 5 ans ont indiqué que l'ipilimumab 10 mg / kg plus DTIC a démontré une augmentation significative de la survie globale médiane (SG) de 2,1 mois par rapport au DTIC plus placebo (11,2 vs 9,1 mois) (110).

### 4-5-2 Témzolomide (Témodal®)

Le Témzolomide est un pro-médicament non approuvé par la FDA, qui aboutit après sa transformation au MTIC (5-(3-méthyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide), métabolite actif de la dacarbazine. Contrairement à la dacarbazine, il traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) pouvant ainsi se comporter dans certains cas comme les métastases cérébrales.

Dans le mélanome, la surproduction du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) induite par la chimiothérapie a été identifiée comme un facteur causal dans le développement d'un phénotype plus tumorigène et métastatique pouvant finalement conduire à une résistance à celle-ci. Ainsi comme il a été démontré que les combinaisons de chimiothérapie et de bevacizumab (un anticorps monoclonal VEGF qui fournit des effets antiangiogéniques) agissent en synergie dans d'autres cancers. Perez et ses collègues ont mené un essai de phase II portant sur l'association du carboplatine / paclitaxel hebdomadaire et le bevacizumab toutes les 2 semaines chez des patients atteints de mélanome de stade IV. Cette combinaison a été modérément à bien tolérée et a démontré une certaine activité clinique (95).

#### **4-6 Thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées se réfèrent à des traitements conçus pour inhiber les voies biochimiques activées par des mutations dans les tumeurs. Le succès de ces soins dépend de l'identification d'une «cible» ou d'une anomalie génétique dans un cancer et ainsi épargner les cellules saines de l'organisme.

Dans le mélanome, deux cibles ont été cliniquement validées dans les voies de signalisation de la protéine kinase, les mutations B-raf (retrouvé dans environ 66 % des mélanomes) et les mutations cKIT.

Le PLX4720 administré par voie orale inhibe la croissance - et, à des doses plus élevées, induit la régression - des tumeurs de mélanome humain transplantées chez des souris immunodéprimées.

À l'apparition du vémurafénib (PLX-4032) en 2011 puis du dabrafénib en 2013, tout deux des inhibiteurs (inhibiteur de protéine kinase ciblant la protéine B-Raf mutée dans le mélanome) B-Raf, les résultats thérapeutiques ont connu un avancement spectaculaire pour atteindre jusqu'à 70% de taux de réponse clinique dans un essai de phase I chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur de mutation V600 (95,111). Cependant ces mêmes patients finissent rapidement par développer une résistance agressive qui semble-t-il est due à l'activation paradoxale de la voie MAPK dans les cellules normales et une rechute avec une SSP médiane de 6 mois à 8 mois. De là est apparu le concept de

combinaison d'un inhibiteurs de BRAF à un inhibiteur selectifs et reversibles des proteines MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) qui a permit d'échapper à cette rébellion.

Ainsi dans un essai de phase 3, la bithérapie dabrafénib / tramaténib (iMEK1/2) a montré une amélioration de la 72% contre 65% (vémurafénib seul) à 12 mois, une amélioration des taux de réponse (64% vs 51%) et de la SSP médiane (11,4 mois vs 7,3 mois) (39).

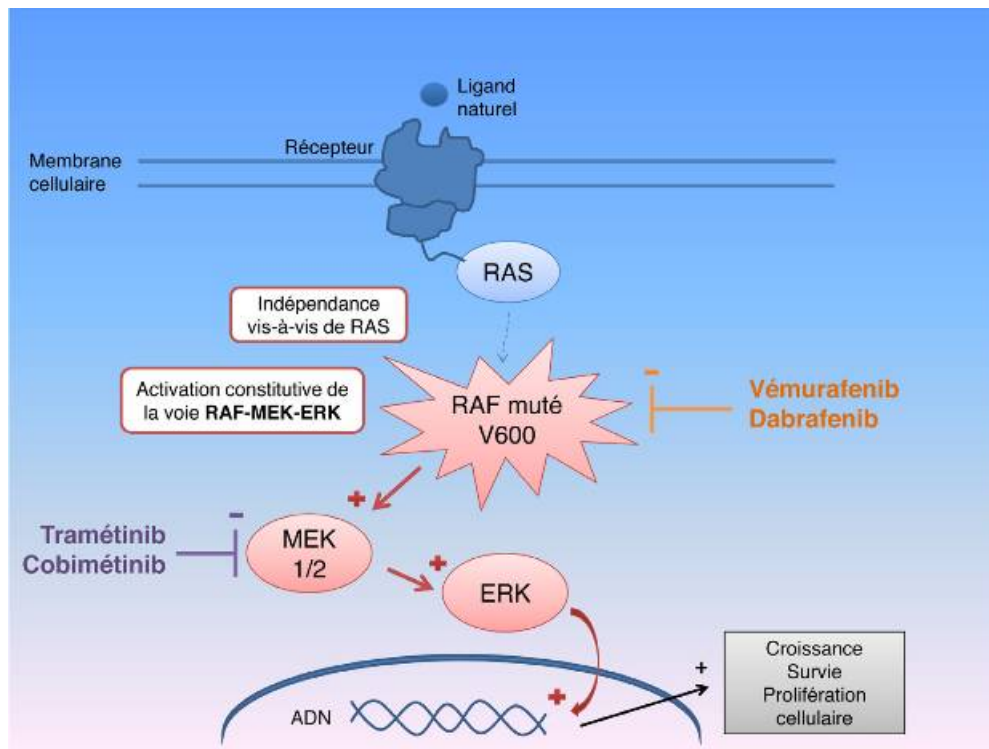
**Tableau XV:** Ajustement de la posologie du vémurafénib selon le degré de toxicité (53).

GRADE CTCAE	MODIFICATIONS POSOLOGIQUES RECOMMANDÉES
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Poursuivre à 960 mg 2 fois par jour
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
Première apparition	Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 720 mg 2 fois par jour
Deuxième apparition	Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 480 mg 2 fois par jour
Troisième apparition	Arrêter définitivement le traitement
Grade 4	
Première apparition	Arrêter le traitement définitivement ou Interrompre le traitement jusqu'à l'atteinte du grade 0-1. Reprendre le traitement à 480 mg 2 fois par jour
Deuxième apparition	Arrêter définitivement le traitement

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mg: milligramme

La thérapie combinée approuvée par la FDA est :

- vémurafénib / cobimétinib
- dabrafénib / tramétinib
- encorafénib / binimétinib



**Figure 45:** Représentation de la voie des MAP kinases intracellulaires RAS-RAF-MEK-ERK avec RAF muté V600 et sites d'action respectifs des inhibiteurs de kinases (108).

**Tableau XVI:** principaux paramètres pharmacologiques des thérapies ciblées contre les protéines B-raf et Mek1/2 (108).

	Molécule			
	Vémurafenib (ZELBORAF®)	Dabrafénib (TAFINLAR®)	Tramétinib	Cobimétinib (COTELLIC®)
Forme	Comprimés de 240 mg	Gélules de 50 mg et 75 mg	Comprimés de 0,5 mg (Conservation entre +2 et +8 °C) <sup>a</sup>	Comprimés de 20 mg
Posologie	960 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour	2 mg une fois par jour	60 mg une fois par jour 21 jours sur 28
Modalités d'administration	Pendant les repas	À distance des repas (1 h avant ou 2 h après)	À distance des repas (1 h avant ou 2 h après)	Pas de consigne particulière
Effet de la nourriture sur la biodisponibilité	Augmentation	Diminution	Diminution (repas riche en graisses)	Sans effet
Effet d'une augmentation du pH gastrique sur la biodisponibilité	Sans effet	Diminution	?	Sans effet
Métabolisme et effet inducteur/inhibiteur de cytochromes (CYP) <sup>b</sup>	Métabolisé par CYP 3A4 Inhibiteur CYP 1A2 Inducteur CYP 3A4	Métabolisé par CYP 2C8 et 3A4 Inhibiteur puis inducteur CYP 3A4, 2B6 et 2C Association déconseillée avec les antiacides	Pas de données officielles sur le métabolisme Inducteur CYP3A4 Pas d'interactions cliniquement documentées en l'état actuel des connaissances	Métabolisation par CYP 3A et UGT2B7 Pas de variation significative de l'AUC quand exposition concomitante avec inducteurs ou inhibiteurs des CYP3A

<sup>a</sup> Conservation 30 jours à température ambiante après ouverture.  
<sup>b</sup> Interactions pharmacocinétiques sans implication pharmacodynamique cliniquement pertinente en l'état actuel des connaissances.

**Tableau XVII:** type et fréquence des effets indésirables des nouvelles thérapeutiques dans le traitement du mélanome métastatique (108).

Molécule ou association	Fréquence tous grades (%)	Plus fréquents	Fréquence grade 3/4 <sup>a</sup> (%)	Plus fréquents
<i>Immunothérapies</i>				
Ipilimumab	70	Cutanés : 49 % GI : 31 % Hépatiques : 9 % Endocrines : 5,8 %	22	Cutanés : 3,2 % GI : 8,4 % Hépatiques : 7,1 % Endocrines : 1,3 %
Pembrolizumab (10 mg/kg tous les 21 jours)	72,9	Fatigue : 19,1 % Diarrhées : 14,4 % Prurit : 14,1 % Rash : 13,4 % Asthénie : 11,5 % Nausées : 10,1 %	10,1	Colites : 2,5 % Hépatites : 1,8 % Diarrhées : 1,1 %
Nivolumab	74,3	Fatigue : 19,9 % Prurit : 17 % Nausées : 16,5 % Diarrhées : 16 % Rash : 15 %	11,7	Diarrhées : 1 %
Ipilimumab + nivolumab	91-95,5	Diarrhées : 45 % Fatigue : 35–39 % Prurit : 33–35 % Rash : 41 % Nausées : 22–25,9 %	54–55	Diarrhées : 9–11 % Augmentation ALAT : 8,3–11 % Colites : 7,7–17 %
<i>Inhibiteurs de protéines kinases</i>				
Vémurafénib	95	Rash : 49 % Arthralgies : 39 % Fatigue : 34 % Photosensibilité : 31 % Alopécie : 26 %	46	Carcinome cutané : 12 % Rash : 5 % Élévation EH : 5 % Arthralgies : 3 % Fatigue : 3 %
Dabrafénib	93	Arthralgies : 33 % Hyperkératose : 27 % Fièvre : 24 % Fatigue : 22 % Céphalées : 21 % Nausées : 20 %	36	Carcinome cutané : 8 % Anémie : 4 % Hypophosphatémie : 4 %
Dabrafénib + Tramétinib	100	Fièvre : 58 % Nausées et vomissements : 35 et 38 % Fatigue : 35 % Constipation : 31 % Diarrhées : 27 % Hypotension : 27 %	61	Hypotension : 12 % Fatigue : 4 % Anémie : 4 %
Vémurafénib + cobimétinib	95	Diarrhées : 57 % Photosensibilité : 41 % Nausées : 39 % Fièvre : 26 % Vomissements : 20 % Hypertension : 14 %	62	Élévation EH : 11 % Diarrhées : 6 % Rash : 6 % Fatigue : 4 %

GI : gastro-intestinaux ; EH : enzymes hépatiques.

<sup>a</sup> Conformément au NCI-CTCAE : National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4

**Tableau XVIII:** Impact des nouvelles thérapies dans le traitement du mélanome métastatique en matière de SSP et de SG (108).

Traitement	SSP médiane (mois)	SSP à 6 mois (%)	SG médiane	survie globale à 12 mois (%)	Pourcentage survie globale au-delà de 12 mois <sup>a</sup>
<i>Chimiothérapie conventionnelle</i>	1,7	14,5	6,2 mois	25,5	5 ans : < 20% <sup>b</sup>
<i>Immunothérapies</i>					
Ipilimumab 3 mg/kg tous les 21 jours + placebo (essai MDX010-20)	2,9	22,7	10,1 mois	44,1	3 ans : 22,0%
Pembrolizumab 10 mg/kg tous les 21 jours (essai KEYNOTE-006) <sup>c</sup>	4,1	46,6	NA	68,3	ND
Nivolumab 3 mg/kg tous les 15 jours + placebo (essai CheckMate-066)	5,1	48,2	NA	71,9	2 ans : 57,7%
Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg tous les 21 jours (essai CheckMate-067)	11,5	62,8	NA	NA	ND
<i>Inhibiteurs de protéine kinases</i>					
Vemurafenib 960 mg × 2 par jour (essai BRIM-3)	5,3	57,1	13,6 mois	55,4	2 ans : 30,2% 3 ans : 20,8% 4 ans : 17,0%
Dabrafenib 150 mg × 2 par jour (essai BREAK-3)	6,9	46,2	18,2 mois	55,8	ND
Dabrafenib 150 mg × 2 par jour + Trametinib 2 mg par jour (essai NCT01584648)	11,0	69,5	25,1 mois	74,6	ND
Vemurafenib 960 mg × 2 par jour + Cobimetinib 60 mg par jour (essai coBRIM)	9,9	77,3	22,3 mois	78,7	2 ans : 48,0%

Quant aux mutations ponctuelles dans cKIT (2 % des mélanomes), un récepteur du facteur de croissance de la tyrosine, entraînant l'activation des voies de signalisation proliférative et prosurvivale, les premiers rapports de cas de patients traités par l'imatinib par voie orale, un inhibiteur du cKIT à petites molécules, ont fourni des résultats prometteurs. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer s'il existe des mécanismes de résistance et si l'inhibition du KIT conduit à l'activation d'autres voies de signalisation (95).

Par ailleurs, chez les patients atteints de mélanome à mutation BRAFV600E et à croissance rapide, la cinétique de la thérapie ciblée est beaucoup plus rapide (de l'ordre des semaines) par rapport à l'immunothérapie (mois, et parfois avec un effet retardé), et est souvent utilisée pour soulager les symptômes (39).

**Tableau XIX:** traitement du mélanome approuvé par la US FDA (45).

Thérapie ciblée	Immunothérapie	Chimiothérapie
Dabrafenib (TAFINLAR®) tramétinib Vemurafenib(ZELBORAF®) Cobimetinib Encorafenib Binimetinib	Interféron alpha-2b pegulated interferon alpha IL-2 ipilimumab pembrolizumab nivolumab Ipilimumab et nivolumab TVEC	Dacarbazine Témozolomide ( non approuvé par FDA )

**Tableau XX:** Traitement standard du mélanome en fonction du stade (112).

Stade	Traitement standard
Stade 0 ( in situ)	Exérèse
Stade I ( mélanome localisé N0M0 à faible risque évolutif)	Exérèse ± curage
Stade II (mélanome localisé N0M0 à risque de rechute)	Exérèse ± curage
Stade III opérable (mélanome avec une atteinte ganglionnaire régionale N+M0)	Large excision de la tumeur primaire + curage ganglionnaire (Lymphadénectomie régionale)
Stade III inopérable , stade IV, mélanome récurrent	Immunothérapie
	ICP
	Chimiothérapie
	Radiothérapie palliatif

Il est recommandé d'utiliser un traitement adjuvant avec les INF après le curage ganglionnaire lorsque la biopsie du ganglion sentinelle est positive (113).

## 4-7 Evolution et surveillance du mélanome

La surveillance repose essentiellement sur l'examen clinique standard, qui inclut l'interrogatoire et l'exploration (inspection et palpation) de tout le tégument cutané et des aires ganglionnaires du patient déshabillé en entier, et sur l'autosurveillance de ce dernier préalablement bien informé; d'abord par la photographie du corps entier qui a démontré un grand intérêt puis par le respect des conseils de photo-protection ensuite par l'auto-dépistage des récurrences et éventuellement des tumeurs naissantes (114,115).

Le suivi après le diagnostic du mélanome vise les objectifs suivants (41) :

- a) Identifier la maladie récurrente (locale, distante) au stade le plus précoce.
- b) Fournir une éducation au patient et à ses proches de premier degré sur l'auto-examen de la peau afin de promouvoir les récurrences locales ou ganglionnaires ou un nouveau mélanome et enfin sur les principes de photoprotection.
- c) Administrer et surveiller le traitement adjuvant.
- d) Reconnaître et traiter les effets secondaires cutanés liés au traitement adjuvant ou palliatif.
- e) Améliorer la détection précoce des cancers cutanés secondaires au mélanome et autres que le mélanome.
- f) Offrir un soutien psychosocial.

Sujets concernés :

D'une manière générale, les recherches fixent un examen total cutané annuel à partir de 20 ans et deux fois par an après 30 ans avec un suivi clinique strict des nævus rose / beige qui nécessitent l'excision s'ils changent (116). De plus, les patients à risque, en particulier les personnes atteintes d'albinisme, d'XP, ayant des antécédents familiaux de mélanome ou personnels de cancer de la peau ainsi que ceux atteints de mélanome ou sous médicaments immunosuppresseurs chroniques doivent absolument subir chaque année un examen dermatologique (50).

Les examens recommandés sont (41) :

- a) Une évaluation minutieuse des symptômes signalés.
- b) Un examen physique de la cicatrice et de la peau environnante.
- c) Un examen physique des ganglions lymphatiques.
- d) Un examen clinique et dermoscopique total de la peau, y compris les organes génitaux, la muqueuse buccale et le cuir chevelu.
- e) Analyses de sang pour LDH et la protéine sérique PS-100. (Tableau 20)

**Tableau XXI:** Recommandations sur l'intérêt du dosage de PS100 et LDH (117) .

		LDH	PS100	référence
BAD [MARDSEN 2010]	2010	Stades I et II: Non recommandé Recommandé si envahissement ganglionnaire	Non mentionné	(Marsden et al., 2010)
ESMO [DUMMER 2012]	2012	Pas de consensus sur l'utilité de tests sanguins pour les patients après résection	Augmentation plus spécifique que LDH pour le suivi des patients. Mais pas de recommandation	(Dummer et al., 2012)
European Dermatology Forum [GARBE 2012]	2012	«La LDH et la pS100 sont couramment utilisées comme marqueurs de rechute dans certains pays»		(Garbe et al., 2012)
German Dermatologic SocietyDermatologic Cooperative Oncology Group[PLUGFELDER 2013]	2013	Stade initial jusqu'au stade IIB: Non recommandé stades IIC et III: Recommandé	Stade initial stade IB à IIB: Optionnel Stades IIC et III: Recommandé	(Pflugfelder et al., 2013)

Les 5 premières années suivant la chirurgie sont les plus importantes, car 90% de toutes les métastases se produisent pendant cette période. Néanmoins, des métastases tardives peuvent aussi apparaître. Ce qui marque la pertinence d'un suivi régulier au-delà de 5 ans. Environ 2 à 10% des patients développent un deuxième mélanome cutané primaire, dont à peu près la moitié se rapporte dans un délai d'un an. En plus du risque de MC supplémentaire, les malades sont à risque de récurrence locale et distante (39) ainsi il a été prouvé que la plupart des rechutes nodales locales, par satellite / en transit et régionales sont détectées par les patients ou les médecins. L'échographie des ganglions lymphatiques semble la meilleure méthode pour détecter la maladie nodale subclinique par rapport à la palpation, la tomographie par émission de positons (TEP) et la TDM. Le suivi échographique n'a pas augmenté la survie des patients atteints de mélanome au stade IB-IIA. Cependant, il est recommandé d'effectuer une échographie pour évaluer les métastases ganglionnaires chez les patients présentant un stade T1b d'AJCC. Dans une étude prospective monocentrique de 10 ans chez 290 patients atteints de mélanome consécutif, il a été observé qu'une surveillance intensive était appropriée pour la détection précoce des récurrences dans les mélanomes de stade IIB, IIC et III. Contrairement aux études précédentes, 17,8% des récurrences ont été détectées par le patient, 23,7% par les médecins et 56,7% par des tests d'imagerie. Cette augmentation du nombre de métastases détectées par les tests d'imagerie peut s'expliquer par l'utilisation plus fréquente de la TDM et de l'IRM, qui ont une sensibilité et une spécificité plus élevées que la radiographie pulmonaire. L'abdomen et le bassin étaient une technique rentable pour la détection précoce des métastases au cours des 4 premières années de suivi chez les patients atteints de mélanome AJCC stade IIC et III, et au cours des 3 premières années chez les patients atteints de mélanome AJCC stade IIB. De plus, l'IRM cérébrale s'est avérée rentable uniquement au cours de la première année de suivi des patients hospitalisés atteints de mélanome AJCC de stade IIC et III.

En résumé, les règles du suivi classiques sont variables à travers l'Europe et la fréquence et l'étendue des examens de suivi dépendent du stade tumoral primaire et de la présence de facteurs de risque supplémentaires (c.-à-d. antécédents personnels de mélanome ou de coups de soleil par exemple) (51).

Les directives actuelles recommandent aux les patients avec un mélanome de stade IA à stade IIA sans antécédents un examen physique et cutané tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans et annuellement par la suite. Les patients atteints de mélanome de stade IIB – IV doivent subir une telle visite tous les 3 à 12 mois pendant 3 ans et chaque année par la suite. Chez ces patients, la surveillance CT thoracique, abdominale, pelvienne ou TEP / TDM en plus de l'IRM cérébrale peut également être envisagée pendant les 3 premières années après le diagnostic. Les patients ayant bénéficié d'un traitement adjuvant doivent être surveiller par imagerie corps entier scanner (ou PET scanner) tout les 3 ou 6 mois selon le stade de la maladie avant la cure thérapeutique à la recherche d'une récurrence (61).

**Tableau XXII** : Analyse des recommandations existantes (117) .

Suivi	Stade I	Stades IIA et B	Stade IIC et III	
SFD/FLNCC/INCa (Negrier 2005)	Standard : examen clinique/6 mois × 5 ans, puis annuel à vie	Standard : examen clinique/3 mois × 5 ans, puis annuel à vie Option : échographie ganglionnaire tous les 3 à 6 mois × 5 ans	Standard : Examen clinique/3 mois × 5 ans, puis annuel à vie Option : échographie ganglionnaire tous les 3 à 6 mois × 5 ans ; TDM et PET au cas par cas	
ESMO (Dummer 2012)	Examen clinique tous les 3 mois × 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois × 5 ans	Examen clinique tous les 3 mois × 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois × 10 ans		
BAD (Mardsen 2010)	IA : 2 à 4 visites pour 1 an	Tous les 3 mois × 3 ans, puis tous les 6 mois × 2 ans (inclus stades IB et IIIA)	Tous les 3 mois × 3 ans, puis tous les 6 mois × 2 ans, puis annuel Optionn : TDM	Tis : pas de suivi
AAD (Bichakjian 2011)	Annuel tous les 3 à 12 mois Option : imagerie en stades IIC et III max pendant 5 ans			
EADO/EDF/EORTC (Garbe 2012)	Examen clinique tous les 3 mois × 5 ans, puis tous les 6 mois 5–10 ans	Examen clinique tous les 3 mois × 5 ans, puis tous les 6 mois 5–10 ans Option : TDM		
Tis : tumeur in situ.				

**Tableau XXIII:** Principales recommandations (117) .

	Stade IA - IB	Stade IIA - IIB	Stade IIC-III A	Stade IIIB-IIIC
Risque de récurrence à 5ans	1-7 - 1 % 18 %	22 - 40%	35 - 45 %	42 - 51 % 55 - 80 %
Fréquence du suivi	Suivi clinique complet tous les 6 mois pendant 3 ans puis une fois par an à vie	Suivi clinique complet 2-4 fois/an pendant 3 ans puis une fois par an a vie	Suivi clinique complet tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois en 4 et 5 ème année puis une fois par an a vie	
Bilan initial	Pas d'indication d'examen para clinique du suivi	Échographie ganglionnaire de l'air de drainage (EDG) tous les 3-6 mois pendant 3 ans		
Bilan d'extension		Pas d'indication d'autres imagerie en absence de	option : scanner cérébral et thorax abdomino-pelvienne ou 18 FDG PET TDM 1/an pendant 3 ans notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage en stade IIIA	Imagerie complémentaire par scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvienne ou 18 FDG-PET-TDM est proposé au malade tous les 6 mois pendant 3 ans

## 4-8 Prévention

Dans le contexte de l'augmentation de l'incidence mondiale du mélanome, les agences de santé des pays à forte charge de morbidité ont lancé des stratégies de prévention qui ont été mises en œuvre et qui vont des méthodes de prévention primaire pour réduire l'exposition au soleil aux méthodes de prévention secondaire comme les examens visuels de la peau du corps entier.

### 4-8-1 Prévention primaire

La prévention primaire repose sur les campagnes de sensibilisation du public qui conviennent à limiter les coups de soleil néfastes aussi bien pour les enfants que pour les adultes tout en mettant l'accent sur l'évitement solaire plutôt que sur l'utilisation généralisée des écrans (118).

Des requêtes à l'échelle nationale pour restreindre l'étalage aux UV ont été entrepris avec des répercussions fluctuantes dans les pays à forte incidence comme les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et la Norvège. Le Surgeon Général des États-Unis a tenté de promouvoir des politiques de protection solaire comme l'étiquetage obligatoire du facteur de protection solaire (SPF) sur les écrans solaires; Le SPF définit l'efficacité de ces derniers et est numéroté de 20 à 50 (3). De plus, le bronzage intérieur (rayons artificiels) a été découragé en instaurant une loi en 2010 qui a imposé une taxe nationale de 10 % sur le prix initial du service. Ainsi de nombreux États ont des interdictions de bronzage basées sur l'âge, certains nécessitant même le consentement des parents, d'autres exigent simplement que des panneaux d'avertissement du risque de cancer de la peau soient placés sur les appareils de bronzage comme la décréter la FDA en 2014 (119).

L'exposition aux UVs peut être donc minimiser grâce à diverses mesures techniques, organisationnelles et personnelles :

- Utilisation d'auvents.
- Éviter l'exposition au soleil surtout au rayonnement de l'après-midi (10-16h) tout en cherchant de l'ombre sous les arbres ou dans les bâtiments ombragés.

- Utilisation optimale des mesures de protection individuelle (vêtements, chapeaux à bords larges, lunettes de soleil).
- Utilisation d'écrans solaires à large spectre (SPF 30 au minimum) sur les surfaces cutanées non couvertes.

Les études recommandent une application généreuse de la crème protectrice à raison de 2 mg par cm<sup>2</sup> de peau et répété toutes les 2 heures pour une protection efficace. Il a été démontré qu'en moyenne, seulement 0,5 mg / cm<sup>2</sup> sont étalées, ce qui entraîne une baisse exponentielle du degré de protection. Par ailleurs, la majorité des écrans forme une barrière contre les UVB mais seuls quelques-uns fournissent une couverture adéquate contre les UVA. C'est pour cette raison qu'il faut vérifier, sur le conditionnement, que le produit utilisé protège également des UVA. En cas de forte exposition, dans les montagnes et tropiques par exemple, il est préférable d'employer un SPF 50 pour une meilleure couvrance (SPF 50 arrête 98 % des UVB contre 97 % pour l'indice 30), ceci dit, ces écrans ne confèrent point une défense absolue et ne remplace guère l'utilisation de mesures de protection physique (vêtements) ou la réduction de la durée d'exposition (120).

La chimio-prévention consiste à faire administrer un médicament régulièrement afin d'atténuer le risque du mélanome. La crème solaire est considérée comme l'agent chimio-préventif le plus connu et indispensable à cette pathologie. De plus, plusieurs agents oraux ont été envisagés à savoir :

- les antioxydants notamment l'épigallocatechine-3-gallate, présents dans le thé vert, le N-acétylcystéine (approuvé pour les patients atteints de lésions hépatiques oxydatives induites par l'acétaminophène et qui a retardé le début du mélanome chez la souris) et le sélénium (requis pour les antioxydants contenant des sélénoprotéines, qui a eu des effets chimio-protecteurs contre le mélanome induit par les UV chez la souris)

- les compléments alimentaires comme le  $\beta$ -carotène, la vitamine E, le resvératrol, le lycopène, les flavonoïdes et l'extrait de pépins de raisin ainsi que divers médicaments hypolipémiant. Cependant, aucun de ces agents n'a systématiquement démontré d'effets positifs dans les essais sur les humains (121).

La littérature préconise une supplémentation régulière en vitamine D chez les patients souffrant de mélanome cutané (39). Ainsi un essai clinique est en cours pour examiner cette supplémentation en vitamine D à des fins de prévention tertiaire.

#### 4-8-2 Prévention secondaire

Les efforts de prévention secondaire conspirent à restreindre la mortalité due au mélanome cutané malin et à inciter sa détection précoce et donc l'élimination des tumeurs minces avant leur invasion (118). Dans ce cadre, des campagnes éducatives ont été organisées pour apprendre d'abord à la population à savoir identifier les signes avant-coureurs selon les critères de base « ABCDE », à développer le réflexe de consulter rapidement et de former des médecins spécialistes apte d'examiner visuellement la surface cutanée et de ce fait reconnaître toute lésion suspecte.

Le dépistage cutané cible traditionnellement les patients les plus à risque à savoir ceux qui ont des antécédents personnels ou familiaux de mélanome, et avec de nombreux nævus mélanocytaires et / ou atypiques (53). Ce moyen s'est avéré être une approche efficace, comme l'illustrent les efforts récents « screen » en Allemagne qui a vu baisser sa mortalité par le mélanome de 48 % par rapport aux communautés voisines qui n'avaient pas adopté ce programme (3).

**Tableau XXIV:** Risque de récurrence et risque de décès à 5 et à 10 ans (70) .

		Risque de récurrence	Risque d'être décédé 5 ans plus tard	Risque d'être décédé 10 ans plus tard
Mélanome primitive, après exérèse				
In situ		0 %	-	-
Breslow	<0,75mm	<10 %	<5 %	<5 %
	0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
	1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
	>4 mm	70 %	40 %	50 %



# *Conclusion*



Cette étude bibliographique nous amène à dire que le mélanome cutané est le cancer de la peau le plus agressif. Il est génétiquement hétérogène avec des phénotypes et des génotypes dissemblables influençant de manière différentes son évolution et sa réponse aux thérapeutiques ciblées. Il n'est donc pas une seule maladie, mais bien la combinaison de paramètres morphologiques, prolifératifs, structurels et génétiques. C'est une pathologie dont l'incidence est en plein essor depuis bien quelques décennies.

Ses principaux facteurs prédisposant restent les caractéristiques physiques à savoir une peau et/ou yeux clairs, cheveux blond ou roux, les éphélides, nombres importants de Naevi et la sensibilité au soleil. Les facteurs comportementaux et environnementaux quant à eux se définissent par des antécédents d'exposition solaire accrue avec coups de soleil ou aux Uvs artificiels ainsi que les antécédents personnels ou familiaux de cancer cutané.

Le diagnostic primitif est essentiellement clinique se basant sur le mnémonique « ABCDE » ; Toutefois il est confirmé par l'analyse anatomopathologique qui elle, apprécie le type et la gravité de la tumeur et de ce fait oriente le traitement selon la stadification.

Enfin Plus le mélanome est détecté précocement, meilleur est son pronostic ; ceci revient au fait que le mélanome s'étend à ses débuts horizontalement dans l'épiderme son pronostic à cette étape est bon avec une survie relative à 5 ans, cependant quelques fois il plonge en profondeur, envahit les ganglions et les canaux lymphatiques pour gagner les vaisseaux lymphatiques et sanguins d'autres organes tels que le foie ou le cerveau... ces métastases assombrissent le pronostic et le réduisent nettement.

La prévention du mélanome se fait sur trois niveaux : d'abord par les campagnes de prévention primaire qui ont pour objectif de changer les comportements à risque, la prévention secondaire qui a son tour prend en charge les précurseurs mélanocytaires et enfin la prévention tertiaire qui se traduit par des journées de dépistage annuelles, vise à sensibiliser et éduquer la population à l'auto-détection.

Les thérapeutiques sont déterminées en fonction de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général du malade. L'exérèse est le traitement de choix du mélanome cutané non métastatique. Une immunothérapie adjuvante par interféron-alpha2a est réservée aux patients dits à haut risque de récurrence ( dont l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm

sans atteinte ganglionnaire) très rarement, on a recours à la chimiothérapie et la radiothérapie surtout dans les mélanomes avec atteinte des ganglions lymphatiques ou de métastases à distance. Finalement, peut être utilisé de nouvelles molécules dans le cas de mutation BRAF c'est ce qu'on désigne par thérapie ciblée.

Somme toute, aux vues des résultats de la littérature, une surveillance médicale stricte après le traitement d'un mélanome est vivement recommandée, ceci au moins trois fois par an chez les sujets à risques accompagné d'auto-surveillance et de manière annuelle chez la population.



# *Résumés*



## Résumé

**Titre :** Prédisposition génétique au mélanome cutané : dépistage et prise en charge

**Auteur :** EL OUEDGHIRI EL IDRISSE Khadija

**Rapporteur :** Pr Saida TELLAL

**Mots clés :** Mélanome – mutation BRAF – peau – prédisposition génétique – thérapie ciblée.

Certes le mélanome cutané ne représente que 5 % des cancers de la peau, cependant il est à l'origine de plus de 80% de décès par cancers cutanés. C'est une maladie multifactorielle découlant de l'interférence d'éléments environnementaux et génétiques à savoir l'âge, le sexe, l'ethnicité, les coups de soleil reçus en jeune âge, la présence de naevi, les antécédents familiaux de mélanome ou encore la prédisposition génétiques.

Plusieurs gènes de prédispositions sont à ce jour connus, notamment le gène CDKN2A, CDK4, BRAF, ARAF, PTEN...

Ce cancer a l'avantage de se localiser à la surface cutané sous forme de tache pigmentée ou par l'évolution d'un grain de beauté préexistant ; de ce fait, par sa détection précoce, offre au patient une guérison par une chirurgie excisionnelle en fonction de l'indice de Breslow. Toutefois lorsque celui-ci est diagnostiqué tardivement, le pronostic devient sombre même en présence de traitements conventionnels comme le curage ganglionnaire, la chimiothérapie, la radiothérapie...

En revanche, au développement de l'immunothérapie, plus précisément des ICP, qui consistent en une immuno modulation avec des anticorps monoclonaux anti-CTLA4 dont le plus courant est l'ipilimumab ou l'anti-PD-1 qui comprend le nivolumab et pembrolizumab, et la thérapie ciblée réservée aux mélanomes à signature BRAF, des progrès spectaculaires ont vu le jour en terme de survie des malades atteints de mélanome métastatique. De plus, pour contrer la résistance qui a émergé ces nouvelles molécules, l'association d'un inhibiteur BRAF à un inhibiteur MEK s'est jugé nécessaire en améliorant la SSP de 7.3 à 11.4 mois et en augmentant le taux de réponse de 51 à 64% .

La prévention est donc le point clé sur lequel on doit agir pour cantonner ce problème de santé public, ceci par l'éducation et la sensibilisation de la population sur l'intérêt de la protection solaire et l'exhortation au diagnostic précoce.

## Abstract

**Title:** genetic predisposition to cutaneous melanoma: screening and management

**Author:** El OUEDGHIRI EL IDRISSE Khadija

**Rapporteur:** Pr Saida TELLAL

**Keywords:** Melanoma – BRAF mutation – Skin – Genetic predisposition – Targeted therapy.

If cutaneous melanoma accounts for only 5% of skin cancers, it is the cause of more than 80% of deaths from skin cancer. It's a multifactorial disease resulting from the combination of environmental and genetic factors namely age, sex, ethnicity, sunburn suffered especially in young age, the presence of nevus, antecedents familial melanoma or genetic predisposition.

Several predisposing genes are known to date, in particular the CDKN2A, CDK4, BRAF, ARAF1, PTEN gene ...

This cancer has the advantage of being localized on the surface of the skin in the form of a pigmented spot or by the evolution of a pre-existing mole; thus, by its early detection, offers the patient a cure without relapse thanks to excisional surgery according to the Breslow index. However, when diagnosed late, the prognosis becomes bleak even in the presence of existing conventional treatments such as lymph node dissection, chemotherapy, radiotherapy. etc

But, with the development of immunotherapy, more specifically inhibitors of immunological checkpoints, which consist of immunomodulation with anti CTLA4 monoclonal antibodies, the most common of which is ipilimumab or anti PD-1 which includes nivolumab or pembrolizumab, and targeted therapy reserved for BRAF signature melanomas, spectacular progress has been made in terms of survival of patients with metastatic melanoma. In addition, to counter the resistance that emerged from these new molecules, the combination of a BRAF inhibitor with an MEK inhibitor was deemed necessary by improving progression-free survival from 7.3 months to 11.4 months and increase the response rate from 51 to 64%.

In conclusion, prevention is therefore the key point on which we must act to limit this real public health problem, through education and awareness of the general population on the importance of sun protection and the urging of early diagnosis.

## ملخص

**العنوان:** الاستعداد الوراثي للورم الميلانيني الجلدي: كشفه المبكر وعلاجه

**من طرف:** الودغيري الإدريسي خديجة

**المشرفة:** الأستاذة سعيدة طلال

**الكلمات الأساسية:** الورم الميلاني – طفرة - الجلد - الاستعداد الوراثي - العلاج الموجه

رغم ان الورم الميلانيني الجلدي يمثل 5% فقط من سرطانات الجلد ، فهو يسبب أكثر من 80% من الوفيات.

فهو مرض متعدد العوامل ناتج عنمزيح من المؤشرات البيئية والوراثية كالعمر والجنس والعرق وحروق الشمس خاصة في سن مبكر، ووجود وحمه، تاريخ مرضي عائلي أو استعداد الوراثية.

العديد من الجينات المؤهبة معروفة حتى الآن ولاسيما BRAF،CDK4،CDKN2A،APAF1،PTEN...

يتميز هذا السرطان بكونه يتواجد على سطح الجلد على شكل بقعة مصطبغة أو من خلال تطور شامة موجودة مسبقًا ؛ وبالتالي الكشف المبكر يقدم للمريض علاجًا دون انتكاس بفضل الجراحة الاستئصالية وفقًا لمؤشر Breslow. لكن عندما يتم تشخيص المرض في وقت متأخر ، يصبح التشخيص سيئًا رغم وجود العلاجات التقليدية مثل تشريح العقدة الليمفاوية والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي. إلخ

ولكن مع تطور العلاج المناعي ، وبشكل اكثر تحديداً مثبطات نقاط الفحص المناعية ، والتي تستخدم الأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة لـ CTLA4 ، وأكثرها شيوعًا هو ipilimumab أو anti PD-1 الذي يتضمن nivolumab أو pembrolizumab ، و العلاج الموجه المخصص للأورام الميلانينية المميزة لـ BRAF ، تم إحراز تقدم مذهل فيما يتعلق بمدى حياة المرضى المصابين بسرطان الجلد النقيلي. بالإضافة إلى ذلك ، لمواجهة المقاومة التي ظهرت ضد هذه الجزيئات الجديدة ، تم مزج مثبط BRAF مع مثبط MEK لنفاد ذلك و الذي اثبتتحسين البقاء على قيد الحياة بدون تقدم من 7.3 شهرًا إلى 11.4 شهرًا وزيادة معدل الاستجابة من 51 إلى 64%. في الختام ، فإن الوقاية هي النقطة الأساسية التي يجب علينا العمل عليها للحد من هذه المشكلة الصحية ، ذلك من خلال تثقيف و توعية السكانه بأهمية الحماية من أشعة الشمسو الحث على التشخيص المبكر.



*Références  
bibliographiques*



- [1] Chérié-Challine L, Halna J-M, Remonet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention. :4.
- [2] Melanoma - Current Clinical Management and Future Therapeutics. InTech; 2015.
- [3] Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>
- [4] Collège des enseignants en dermatologie (France). Dermatologie. Paris: Masson; 2003.
- [5] Habif TP, Lorette G, Campbell JL. Maladies cutanées: diagnostic et traitement. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier; 2008.
- [6] Jean KANITAKIS. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*. 2002;12(4):390-401.
- [7] © Les traitements du mélanome de la peau, collection Guides patients Cancer info, INCa. 2016.
- [8] Ab W. Skin anatomy, physiology, and pathophysiology. *Nurs Clin North Am*. 1 déc 1999;34(4):777-97, v.
- [9] Dréno B. Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. févr 2008;135:149-52.
- [10] Rook A, Burns T, éditeurs. *Rook's textbook of dermatology*. 7th ed. Malden, Mass: Blackwell Science; 2004. 4 p.
- [11] Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>

- [12] D'Mello S, Finlay G, Baguley B, Askarian-Amiri M. Signaling Pathways in Melanogenesis. *IJMS*. 15 juill 2016;17(7):1144.
- [13] Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *pdia*. 2013;1:30-41.
- [14] Mort RL, Jackson IJ, Patton EE. The melanocyte lineage in development and disease. *Development*. 15 févr 2015;142(4):620-32.
- [15] Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. juill 2010;42(7):1094-104.
- [16] Delevoye C, Giordano F, Niel G van, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes - L'échiquier de la pigmentation. *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2011;27(2):153-62.
- [17] Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2020 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>.
- [18] Comprendre\_la\_Peau.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: [http://julioone.free.fr/Comprendre\\_la\\_Peau.pdf](http://julioone.free.fr/Comprendre_la_Peau.pdf)
- [19] Hearing VJ. Determination of Melanin Synthetic Pathways. *Journal of Investigative Dermatology*. nov 2011;131:E8-11.
- [20] Avilés JA, Lázaro P. Predisposición genética en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 1 mai 2006;97(4):229-40.
- [21] Thody AJ.  $\alpha$ -MSH and the Regulation of Melanocyte Function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 6 févr 2006;885(1):217-29.
- [22] Bellei B, Pitisci A, Catricalà C, Larue L, Picardo M. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is stimulated by  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in melanoma and melanocyte cells: implication in cell differentiation:  $\beta$ -catenin plays a key role in melanogenesis. *Pigment Cell & Melanoma Research*. avr 2011;24(2):309-25.

- [23] Yasumoto K, Yokoyama K, Shibata K, Tomita Y, Shibahara S. Microphthalmia-associated transcription factor as a regulator for melanocyte-specific transcription of the human tyrosinase gene. *Mol Cell Biol.* déc 1994;14(12):8058-70.
- [24] Cheli Y, Ohanna M, Ballotti R, Bertolotto C. Fifteen-year quest for microphthalmia-associated transcription factor target genes: Microphthalmia-associated transcription factor target genes. *Pigment Cell & Melanoma Research.* févr 2010;23(1):27-40.
- [25] Park TJ, Kim M, Kim H, Park SY, Park K-C, Ortonne J-P, et al. Wnt inhibitory factor (WIF)-1 promotes melanogenesis in normal human melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res.* janv 2014;27(1):72-81.
- [26] Park HY, Russakovsky V, Ohno S, Gilchrist BA. The beta isoform of protein kinase C stimulates human melanogenesis by activating tyrosinase in pigment cells. *J Biol Chem.* 6 mai 1993;268(16):11742-9.
- [27] Gordon PR. Human Melanogenesis is Stimulated by Diacylglycerol. :3.
- [28] Girard M. LE FACTEUR DE TRANSCRIPTION SOX10 : 2005.
- [29] Garcia E. Rôle de la tyrosine kinase SYK dans la régulation du processus métastatique du mélanome [Internet] [phdthesis]. Université Côte d'Azur; 2016 [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01984709>
- [30] Harris ML, Baxter LL, Loftus SK, Pavan WJ. Sox proteins in melanocyte development and melanoma: Sox proteins and melanocytes. *Pigment Cell & Melanoma Research.* août 2010;23(4):496-513.
- [31] Harris ML, Buac K, Shakhova O, Hakami RM, Wegner M, Sommer L, et al. A Dual Role for SOX10 in the Maintenance of the Postnatal Melanocyte Lineage and the Differentiation of Melanocyte Stem Cell Progenitors. Steingrimsson E, éditeur. *PLoS Genet.* 25 juill 2013;9(7):e1003644.

- [32] Kubic JD, Young KP, Plummer RS, Ludvik AE, Lang D. Pigmentation PAX-ways: the role of Pax3 in melanogenesis, melanocyte stem cell maintenance, and disease. *Pigment Cell & Melanoma Research*. déc 2008;21(6):627-45.
- [33] Huang L, Zhai Y, La J, Lui JW, Moore SPG, Little EC, et al. Targeting pan-ETS factors inhibits melanoma progression. *Cancer Res* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 23 févr 2021]; Disponible sur: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2021/01/27/0008-5472.CAN-19-1668>
- [34] Giblin A-V, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. janv 2007;60(1):32-40.
- [35] Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo*. 11 janv 2014;28(6):1005-11.
- [36] Soyer HP, éditeur. *Color atlas of melanocytic lesions of the skin*. Berlin ; New York: Springer; 2007. 333 p.
- [37] Cherkaoui El Baraka F, Kluger N, Ollivier I, Bourgoin R, Grossin M, Zeboulon C, et al. Mélanomes sur tatouage : deux observations et revue systématique de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. avr 2020;147(4):285-92.
- [38] Item n o 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes. /data/revues/01519638/0132SUP10/140/ [Internet]. 29 avr 2008 [cité 4 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/156056>
- [39] Hartman RI, Lin JY. Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. févr 2019;33(1):25-38.

- [40] Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma | Dermatology | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2763192>
- [41] Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of Cutaneous Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2 sept 2004;351(10):998-1012.
- [42] Benarab S, Marcant P, Brissaud M, Sobaszek A, Nisse C, Mortier L. Repérage de l'origine professionnelle des cancers cutanés par autoquestionnaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. déc 2020;147(12):A248.
- [43] Plaza J. *Pathology of pigmented skin lesions*. New York, NY: Springer Science+Business Media; 2016.
- [44] Duncan LM. The Classification of Cutaneous Melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. juin 2009;23(3):501-13.
- [45] Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L. 66 - Melanoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, éditeurs. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2020 [cité 6 avr 2020]. p. 1034-1051.e2. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000669>
- [46] Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. févr 2020;100(1):43-59.
- [47] Diagnosis of Primary Melanoma. In: *Cutaneous Melanoma* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 6 avr 2020]. p. 27-79. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012804000300003X>
- [48] Chiheb S, Moutaoui LE, Moustaghfir I, Benchikhi H. LES CANCERS CUTANES : EPIDEMIOLOGIE, ASPECTS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES. *Journal Marocain des Sciences Médicales* [Internet]. 2009 [cité 23 févr 2021];16(3). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/JMSM/article/view/637>

- [49] Famerée L, Tromme I, Lengelé B, Lentini A, Baeck M. Onco-dermatologie et chirurgie dermatologique. :10.
- [50] Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481857/>
- [51] Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *European Journal of Cancer*. 1 févr 2020;126:141-58.
- [52] Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. juin 2016;16(6):345-58.
- [53] Mlle. Nihad AADJOU. MÉLANOME CUTANÉ INTÉRÊT DES THÉRAPIES ACTUELLES ET DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME MÉTASTATIQUE. UNIVERSITE MOHAMMED V-SOUISSI- FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT; 2014.
- [54] Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat J-H. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. janv 2005;52(1):109-21.
- [55] Tognetti L, Cartocci A, Cinotti E, Moscarella E, Farnetani F, Lallas A, et al. The impact of anatomical location and sun exposure on the dermoscopic recognition of atypical nevi and early melanomas: usefulness of an integrated clinical-dermoscopic method ( iDScore ). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 24 août 2020;jdv.16847.
- [56] THUILLIER D. Evaluation des critères dermoscopiques permettant la distinction entre mélanome précoce, naevus avec atypie histologique et naevus sans atypie histologique. 2008.

- [57] Koh HK. Cutaneous Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 18 juill 1991;325(3):171-82.
- [58] Gerami P. Superficial Spreading Melanoma. In: *Pathology of Melanocytic Tumors* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 6 avr 2020]. p. 158-67. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323374576000134>
- [59] Gesbert F, Larue L. Le mélanome cutané - Des modèles rationalisés aux soins des patients. *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2018;34(5):407-16.
- [60] Mourad A, Gniadecki R. La distinction entre le mélanome malin et d'autres lésions à l'aide de la dermoscopie. *Canadian Family Physician*. 1 juin 2019;65(6):e261-3.
- [61] Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Republication de : Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Bulletin du Cancer*. juin 2019;106(6):560-73.
- [62] Scolyer RA, Busam KJ. Prognosis, Staging, and Reporting of Melanomas. In: *Pathology of Melanocytic Tumors* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 6 avr 2020]. p. 386-96. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323374576000328>
- [63] Stades de Mélanome – Melanome France [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <http://melanomefrance.com/tous-sur-le-melanome/stades-de-melanome/>
- [64] Sgouros D, Lallas A, Kittler H, Zarras A, Kyrgidis A, Papageorgiou C, et al. Dermoscopic features of thin ( $\leq 2$  mm Breslow thickness) vs. thick ( $> 2$  mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumours: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(11):2541-7.

- [65] Kauffmann RM, Chen SL. Workup and Staging of Malignant Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. oct 2014;94(5):963-72.
- [66] SIDIBE, D. S. I., & DE, P. L. O. D. D. CONCORDANCE ENTRE L'INDEX MITOTIQUE ET LE KI67 DANS L'ELABORATION DU GRADE HISTOPRONOSTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES AU SERVICE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU CHU HASSAN II DE FES A PROPOS DE 50 CAS.
- [67] Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradela S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Medicine*. 2019;8(9):4235-44.
- [68] El Sharouni M-A, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Diest PJ. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Enactment for Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1 mai 2019;26(5):1494-502.
- [69] Peach H, Board R, Cook M, Corrie P, Ellis S, Geh J, et al. Current role of sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous melanoma: A UK consensus statement. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 1 janv 2020;73(1):36-42.
- [70] mme thomas. Nivolumab: une avancéemajeureen immunothérapie dans le traitement du mélanome cutané métastatique. faculté de pharmacie aix marseille université; 2017.
- [71] Netgen. Cellules souches cancéreuses et futures modalités thérapeutiques du cancer [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-289/Cellules-souches-cancereuses-et-futures-modalites-therapeutiques-du-cancer>
- [72] Graphique 1 - Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès [Internet]. *studylibfr.com*. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/937119/graphique-1--faculté-de-médecine-et-de-pharmacie-fès>

- [73] Chin L. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nature Reviews Cancer*. août 2003;3(8):559-70.
- [74] Daniotti M, Oggionni M, Ranzani T, Vallacchi V, Campi V, Di Stasi D, et al. BRAF alterations are associated with complex mutational profiles in malignant melanoma. *Oncogene*. août 2004;23(35):5968-77.
- [75] Pollock PM, Meltzer PS. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. *Cancer Cell*. juill 2002;2(1):5-7.
- [76] Soengas MS, Capodieci P, Polsky D, Mora J, Esteller M, Opitz-Araya X, et al. Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature*. janv 2001;409(6817):207-11.
- [77] Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Hypervariabilité génotypique des mélanomes : un défi thérapeutique. *ms*. 2006;22(2):178-82.
- [78] Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Delvenne P. LE MÉLANOME CUTANÉ : une seule maladie ? *Rev Med Liège*. :3.
- [79] Melanoma | NEJM [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra052166?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra052166?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [80] Soufir N, Basset-Seguin N. Locus INK4a-ARF : rôle dans la prédisposition au mélanome familial et dans la carcinogenèse cutanée. *Bulletin du Cancer*. 6 déc 2001;88(11):1061-7.
- [81] Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PAT, Ally DS, Sheahan MD, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature Genetics*. sept 1994;8(1):15-21.
- [82] Soto JL, Cabrera CM, Serrano S, López-Nevot MÁ. Mutation analysis of genes that control the G1/S cell cycle in melanoma: TP53, CDKN1A, CDKN2A, and CDKN2B. *BMC Cancer*. déc 2005;5(1):36.

- [83] Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. janv 2015;142(1):26-36.
- [84] armande CAPLIER laura. L'IMMUNOLOGIE DES MÉLANOMES CANINS [Internet]. [LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL]: ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT; 2008. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/2468007/t%C3%A9l%C3%A9charger-le-texte-int%C3%A9gral---th%C3%A8ses>
- [85] Zerp SF, Elsas A van, Peltenburg LTC, Schrier PI. p53 mutations in human cutaneous melanoma correlate with sun exposure but are not always involved in melanomagenesis. *Br J Cancer*. févr 1999;79(5-6):921-6.
- [86]ousseur ghita. Mélanome malin primitif du tragus génital féminin (à propos de 3 cas) avec revue de littérature [Internet]. [fes]: Université sidi mohammed ben abdellah Faculté de médecine et de pharmacie; 2014. Disponible sur: [http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e\\_theses/44-14.pdf](http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/44-14.pdf)
- [87] Larue L, Luciani F, Kumasaka M, Champeval D, Demirkan N, Bonaventure J, et al. Bypassing melanocyte senescence by  $\beta$ -catenin: A novel way to promote melanoma. *Pathologie Biologie*. nov 2009;57(7-8):543-7.
- [88] Reduced Apaf-1 expression in human cutaneous melanomas | *British Journal of Cancer* [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/6602092#Sec16>
- [89] Tsao H, Yang G, Goel V, Wu H, Haluska FG. Genetic Interaction Between NRAS and BRAF Mutations and PTEN/MMAC1 Inactivation in Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. févr 2004;122(2):337-41.
- [90] Wu H, Goel V, Haluska FG. PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene*. mai 2003;22(20):3113-22.

- [91] Aguisa-Touré A-H, Li G. Genetic alterations of PTEN in human melanoma. *Cell Mol Life Sci.* 1 mai 2012;69(9):1475-91.
- [92] *Depistage et cancers cutanes.* Paris; Berlin: Springer; 2008.
- [93] TABTI, Fatine. Place de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome cutané à propos de 2 cas et revue de littérature.
- [94] Dequidt L, Darrigade A-S, Gerard E, Prey S, Dutriaux C. Potentialisation des effets de la radiothérapie par l'immunothérapie dans le mélanome avec métastases cutanées loco-régionales. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 déc 2016;143(12, Supplement):S371.
- [95] Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* nov 2010;10(11):1811-23.
- [96] Gamboa AC, Lowe M, Yushak ML, Delman KA. Surgical Considerations and Systemic Therapy of Melanoma. *Surgical Clinics of North America.* févr 2020;100(1):141-59.
- [97] Wirth J, Battistella M. *Atlas de poche de dermatologie.* Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2013.
- [98] Pavlick A, Blazquez AB, Meseck M, Lattanzi M, Ott PA, Marron TU, et al. Combined Vaccination with NY-ESO-1 Protein, Poly-ICLC, and Montanide Improves Humoral and Cellular Immune Responses in Patients with High-Risk Melanoma. *Cancer Immunol Res.* janv 2020;8(1):70-80.
- [99] Longvert C, Saiag P. Actualités dans le mélanome cutané. *La Revue de Médecine Interne.* mars 2019;40(3):178-83.
- [100] Sentinel Lymph Node Biopsy: Past and Present Implications for the Management of Cutaneous Melanoma with Nodal Metastasis. [cité 10 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6244615/>

- [101] Arora S, Velichinskii R, Lesh RW, Ali U, Kubiak M, Bansal P, et al. Existing and Emerging Biomarkers for Immune Checkpoint Immunotherapy in Solid Tumors. *Advances in Therapy*. 2019;36(10):2638.
- [102] Mateus C, Libenciuc C, Robert C. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bulletin du Cancer*. juin 2016;103(6):S4-11.
- [103] Saied A, Pillarisetty VG, Katz SC. Immunotherapy for solid tumors—a review for surgeons. *J Surg Res*. avr 2014;187(2):525-35.
- [104] Larocca CA, LeBoeuf NR, Silk AW, Kaufman HL. An Update on the Role of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in the Treatment of Melanoma: Best Practices and Future Directions. *Am J Clin Dermatol*. déc 2020;21(6):821-32.
- [105] Harrington KJ, Puzanov I, Hecht JR, Hodi FS, Szabo Z, Murugappan S, et al. Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): a modified herpes simplex virus type-1–derived oncolytic immunotherapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2 déc 2015;15(12):1389-403.
- [106] Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2015;14(9):642-62.
- [107] Greig SL. Talimogene Laherparepvec: First Global Approval. *Drugs*. 1 janv 2016;76(1):147-54.
- [108] Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye M-F, Bauler S. Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. sept 2016;74(5):335-49.
- [109] Mattila KE, Vihinen P, Ramadan S, Skyttä T, Tiainen L, Vuoristo M-S, et al. Combination chemotherapy with temozolomide, lomustine, vincristine and interferon-alpha (TOL-IFN) plus vemurafenib or TOL-IFN as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *Acta Oncologica*. 3 mars 2020;59(3):310-4.

- [110] Giannopoulou C, Sideris E, Wade R, Moe-Byrne T, Eastwood A, McKenna C. Ipilimumab for Previously Untreated Unresectable Malignant Melanoma: A Critique of the Evidence. *PharmacoEconomics*. déc 2015;33(12):1269-79.
- [111] Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma | NEJM [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1002011>
- [112] PDQ Adult Treatment Editorial Board. Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66034/>
- [113] brahim B. les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. [FACULTE DE MEDCINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH]: UNIVERSITECADI AYYAD; 2015.
- [114] Négrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré J-F, et al. Standards, Options et Recommandations (SOR) pour la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané. *Bulletin du Cancer*. 6 mars 2000;87(2):173-82.
- [115] Guitera-Rovel P, Vestergaard M-E. Les outils diagnostiques du mélanome cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2008;135(12):828-34.
- [116] Star P, Goodwin A, Kapoor R, Conway RM, Long GV, Scolyer RA, et al. Germline BAP1 -positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. *European Journal of Cancer*. mars 2018;92:48-53.
- [117] Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile J-F, De La Fouchardière A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. oct 2016;143(10):629-52.

- [118] MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *European Journal of Cancer*. avr 1998;34:3-6.
- [119] Sample A, He Y-Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. janv 2018;34(1):13.
- [120] Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The Relationship Between Occupational Sun Exposure and Non-Melanoma Skin Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. oct 2012;109(43):715-20.
- [121] Goodman J, Grossman D. Aspirin and other NSAIDs as chemoprevention agents in melanoma. *Cancer Prev Res [Internet]*. 2 avr 2014 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur:  
<https://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/early/2014/04/02/1940-6207.CAPR-14-0018>
- [122] B) La synthèse de la mélanine - Les changements de couleur chez les animaux [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur:  
<https://sites.google.com/site/tpehomochromie/iii-l-homochromie-saisonniere/b-la-synthese-de-la-melanine>
- [123] Laurette P. Epigenetic regulation of gene expression during melanocyte and melanoma development. :327.
- [124] Gammill LS, Bronner-Fraser M. Neural crest specification: migrating into genomics. *Nature Reviews Neuroscience*. oct 2003;4(10):795-805.
- [125] Sa composition [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur:  
<http://lapeauetlescosmetiques.e-monsite.com/pages/la-peau/sa-composition.html>
- [126] Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*. 21 nov 2014;346(6212):945-9.

- [127] Office FS. Mélanome de la peau selon l'âge, 2011-2015 - 2011-2015 | Diagram [Internet]. Federal Statistical Office. 2018 [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: [/content/bfs/fr/home/statistiken/kataloge-datenbanken/grafiken.assetdetail.6726625.html](https://content.bfs.fr/home/statistiken/kataloge-datenbanken/grafiken.assetdetail.6726625.html)
- [128] Figure 1. Voie de signalisation des MAP-kinases, avec les voies... [Internet]. ResearchGate. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Voie-de-signalisation-des-MAP-kinases-avec-les-voies-RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK\\_fig1\\_7316008](https://www.researchgate.net/figure/Voie-de-signalisation-des-MAP-kinases-avec-les-voies-RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK_fig1_7316008)
- [129] Levy C, Khaled M, Fisher DE. MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene. *Trends in Molecular Medicine*. sept 2006;12(9):406-14.
- [130] Melanoma Treatment (PDQ®)–Patient Version - National Cancer Institute [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/skin/patient/melanoma-treatment-pdq>



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد "



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 36

سنة : 2021

# الاستعداد الوراثي للورم الميلانيني الجلدي كشفه المبكر وعلاجه

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة خديجة الودغيري الإدريسي

المزادة في 20 نونبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الورم الميلانيني؛ طفرة BRAF؛ الجلد؛ الاستعداد الوراثي؛  
العلاج الموجه

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال