



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Étude statistique et génétique du mélanome cutané dans la région de Constantine

---

Présenté et soutenu par : BOUKABACHE Nour El Houda  
SECOURT Naama

Le 11/06/2024

Jury d'évaluation :

**Président :** CHAOUI Naouel (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** REZGOUN Mohamed Larbi (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur :** CHELLAT Djalila (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2023 - 2024

# Remerciements

## *Au Bon dieu*

*Le tout puissant, le miséricordieux, de nous avoir donné la santé et le courage de venir à bout de ce travail. Que sa bénédiction et sa protection soient sur tous.*

*Tout d'abord nous voudrions exprimer notre reconnaissance à notre encadrant, le professeur **REZGOUN Mohamed Larbi**. Votre expertise, vos conseils éclairés et votre soutien inconditionnel ont été d'une valeur inestimable pour notre mémoire. Grâce à votre guidance, nous avons pu approfondir nos connaissances et développer nos compétences, et nous sommes profondément reconnaissantes pour toutes les opportunités que vous nous avez offertes.*

*Nos vifs remerciements allant aux membres du jury, **Pr CHAOUI Naouel** et **Pr CHELLAT Djalila**, d'avoir accepté d'évaluer notre modeste travail.*

*Nous n'oublions pas de remercier chaleureusement tout le personnel du service de dermatologie et d'oncologie du CHUC. Votre dévouement, votre accueil bienveillant et votre assistance ont rendu notre expérience de recherche encore plus enrichissante.*

# Dédicaces

## *À mon cher papa*

*À celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à l'homme de ma vie, mon exemple éternel et mon précieux cadeau du dieu, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager*

## *À ma chère maman*

*À mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, à celle qui m'a donné le courage et la détermination nécessaire pour surmonter les obstacles et atteindre mes objectifs*

## *À mes chers Frères : Youcef, Slïmane et Mustapha*

*Pour l'amour qu'ils me réservent, qui n'ont cessé pas de me conseiller, encourager et soutenir tout au long ma vie*

## *À la mémoire de mes Grands-parents*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*

## *À ma petite princesse Miral*

*Je te souhaite tout le meilleur et le bonheur dans ta vie.*

## *À tous mes oncles et tantes, cousins et cousines*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragement et affection, que dieu vous protège et bénisse vos familles et vous assure une bonne santé et heureuse vie.*

## *À mes copines, mes confidentes : Manel, Houneïda, et chaïma*

*Pour votre amitié précieuse, vos encouragements constants et votre soutien indéfectible*

*Sans oublier mon binôme **Nour El Houda** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet*

*Finalement , à tous ceux qui ont cru en moi et m'ont soutenu de près ou de loin ,ce mémoire est le fruit de votre amour , de votre motivation et encouragement . C'est avec une immense gratitude et profonde reconnaissance que je dédie ce travail  
Merci d'être toujours là pour moi.*

# Dédicaces

*Je dédie cet humble travail à toutes les personnes qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de ces longues années d'études.*

*À mes parents, « Tahar Boukabache » et « Aribi Naïma », pour leur confiance constante et tous leurs sacrifices, amour, bienveillance, soutien et leurs prières durant mes études. Vous m'avez donné l'opportunité de réaliser mes rêves. Vous avez toujours fait preuve de la plus grande patience et de la plus grande compréhension. Malgré toutes les difficultés qu'ont apportées ces longues années d'études, malgré les grands efforts, elles m'ont toujours rendu ce chemin plus facile. Il est impossible de rendre tout ce qu'on m'a donné. Rien n'aurait été possible sans eux. Ce succès, c'est donc un peu le mien, mais c'est en grande partie le leur.*

*À mes sœur et frères pour leurs encouragements permanents, leur soutien moral et leurs conseils précieux, Amina, Rayenne, Ali Eddine, Ahmed Takí eddine. Mes nièces et mon neveu mes bébés d'amours : Tessnime Selssabil, Iléf Hanine, Mohamed Anes, ... Je leur souhaite tout le meilleur et le bonheur dans leur vie.*

*À ceux qui occupent une place particulière dans nos cœurs, pour leur présence à mes côtés ; leur aide, leur soutien.*

*À ma copine, ma sœur Hadil djamem pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.*

*À mon cher binôme, ma Collègue Secourt Naama pour réaliser ce travail, pour sa bonne entente et sa sympathie.*

*Aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour*

*Nourelhouda*

# Abréviations

**ACTH** : Adrenocorticotrope Hormone (adrénocorticotropine)  
**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique  
**AJCC** : American Joint Committee on Cancer  
**ALM** : Acral Lentiginous Melanoma (mélanome acral lentigineux)  
**ARAF** : A-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase  
**ARN** : Acide Ribo-Nucléique  
**BAP1** : BRCA1-Associated Protein 1  
**BCL-2** : B Cell Leukemia/Lymphoma 2  
**BCR** : Récepteur des Cellules B  
**BRAF** : B-Rapid Accelerated Fibrosarcoma  
**CAC** : Centre Anti-Cancer  
**CDK** : Cyclin-Dependent Kinase  
**CDKN2A** : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A  
**CGA** : Cancer Genome Atlas  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer  
**CPMC** : Centre Pierre-et-Marie-Curie  
**CREB** : cAMP Response Element-Binding protein  
**CSD** : Chronically Sun Damaged  
**CTLA-4** : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4  
**CTNNB1** : Catenin Beta 1  
**DEJ** : Jonction Dermo-Épidermique  
**DM** : Desmoplastic Melanoma (mélanome desmoplasique)  
**DOPA** : 3,4-DihydroxyPhénylAlanine  
**E-cadherin** : Epithelial cadherin (CDH1 : cadherin 1)  
**ERK** : Extracellular signal Regulated Kinase  
**GLOBOCAN** : Global Cancer Observatory  
**HDM2** : Human Double Minute 2  
**HES** : Hématoxyline-Éosine-Safran  
**ICAM1** : Inter Cellular Adhesion Molecule-1  
**IFN** : Interferon  
**IGFR** : Insulin-like Growth Factor Receptor  
**IKK** : IκB kinase  
**IL** : Interleukine  
**INCa** : Institut National du Cancer  
**IR** : Infrarouges  
**IUV** : Indice Universel de Rayonnement Ultraviolet Solaire  
**LDH** : Lactate DesHydrogenase  
**LMM** : Lentigo Maligna Melanoma (mélanome sur lentigo malin)  
**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinases  
**MC1R** : Melanocortine 1 Receptor  
**MCAM** : Melanoma Cell Adhesion Molecule

**MEC** : Matrice Extra-Cellulaire  
**MEK** : Mitogen-activated protein kinase kinase  
**MET** : Transition Mésenchymato-épithéliale  
**miARN** : microARN  
**MIA** : Melanoma Inhibiting Activity  
**MITF** : Microphthalmia-Associated Transcription Factor  
**MITF** : Microphthalmia-associated transcription factor  
**MMP** : Matrix MetalloProteinase  
**mTOR** : mammalian Target Of Rapamycin  
**N-cadherin** : Neural cadherin (ou CDH2 : cadherin 2)  
**NF1** : Neurofibromatosis type 1  
**NFkB** : Nuclear Factor k B  
**NK** : Cellules Natural Killer  
**NM** : Nodular Melanoma (mélanome nodulaire)  
**NMF** : Natural Moisturizing Factor  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Sante  
**PD-1/PD-L1** : Programmed cell Death protein 1/Ligand 1  
**PI3K** : Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase  
**PIP3** : Phosphatidyl-Inositol (3,4,5)-trisphosphate  
**POMC** : Pro-Opio-Mélano-Cortine  
**PTEN** : Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10  
**RAF** : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma  
**SLNB** : Biopsie du Ganglion Sentinelle  
**SNDV** : Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues  
**SNP** : Single Nucleotide Polymorphisms  
**SOX10** : SRY (Sex Determining Region Y)-Box 10  
**SSM** : Superficial Spreading Melanoma (mélanome à extension superficielle)  
**TERT** : Telomerase Reverse Transcriptase  
**TGF-b** : Transforming Growth Factor-b  
**TK** : Tyrosine Kinase  
**TNF** : Tumor Necrosis Factor  
**TNM** : Tumor, Node and Metastasis  
**TYRP1** : Tyrosinase-Related Protein 1  
**UV** : Ultra-Violets  
**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor  
**XPA/XPC** : Xeroderma Pigmentosum group A / group C  
 **$\alpha$ -MSH** :  $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating-Hormone

# Table des matières

## Partie bibliographique

### Chapitre I : peau et système cutané

<b>1. Structure de la peau</b> .....	03
<b>1.1. Épiderme</b> .....	04
<b>1.1.1. Kératinocytes</b> .....	05
<b>1.1.1.1. Couche germinative (couche basale)</b> .....	05
<b>1.1.1.2. Couche épineuse</b> .....	05
<b>1.1.1.3. Couche granuleuse</b> .....	06
<b>1.1.1.4. Couche cornée</b> .....	06
<b>1.1.2. Mélanocytes</b> .....	06
<b>1.1.3. Cellules de Langerhans</b> .....	06
<b>1.1.4. Cellules de Merkel</b> .....	07
<b>1.2. Jonction dermo-épidermique</b> .....	07
<b>1.3. Derme</b> .....	07
<b>1.4. Hypoderme</b> .....	08
<b>2. Fonctions de la peau</b> .....	08
<b>1.1. Fonction protectrice</b> .....	08
<b>1.1.1. Barrière physique</b> .....	09
<b>1.1.2. Barrière chimique</b> .....	09
<b>1.1.3. Barrière immunologique</b> .....	09
<b>1.2. Fonction de régulation thermique</b> .....	09
<b>1.3. Fonction sensorielle</b> .....	10
<b>1.4. Fonction sécrétoire</b> .....	10
<b>1.5. Fonction d'hydratation</b> .....	10
<b>3. Biologie des mélanocytes et mélanogénèse</b> .....	11
<b>4. Lésions mélanocytaires bénignes</b> .....	12
<b>4.1. Naevus</b> .....	12
<b>4.2. Éphélides</b> .....	14
<b>4.3. Lentigos actiniques (lentigines)</b> .....	14

### Chapitre II : mélanome cutané

<b>1. Définition</b> .....	15
<b>2. Épidémiologie</b> .....	15
<b>3. Facteurs de risque</b> .....	16
<b>3.1. Facteurs de risques environnementaux</b> .....	16
<b>3.2. Facteurs de risques génétiques</b> .....	17
<b>3.2.1. Phototype</b> .....	17
<b>3.2.2. Gènes de prédisposition</b> .....	18

3.2.2.1.	<i>CDKN2A</i> .....	18
3.2.2.2.	<i>BAP1</i> .....	19
3.2.2.3.	<i>MITF</i> .....	19
3.2.2.4.	<i>XPA/XPC</i> .....	19
<b>4.</b>	<b>Carcinogène et évolution</b> .....	19
<b>5.</b>	<b>Diagnostic</b> .....	22
5.1.	Technique ABCDE .....	22
5.2.	Liste des 7 points de Glasgow .....	23
5.3.	Dermatoscope .....	23
5.4.	Méthode cognitive visuelle .....	23
5.5.	Prélèvement .....	24
5.6.	Détermination du stade .....	24
5.6.1.	Mélanomes précoces .....	24
5.6.2.	Mélanomes à risque intermédiaire ou élevé .....	25
5.6.3.	Mélanomes avancés .....	25
5.7.	Diagnostic différentiel .....	26
<b>6.</b>	<b>Classifications et types histologiques</b> .....	26
6.1.	Classification de Clark et la classification de Breslow .....	26
6.1.1.	Indice de Breslow .....	26
6.1.2.	Indice de Clark .....	27
6.2.	Classification anatomo-clinique .....	27
6.2.1.	Mélanome à extension superficielle .....	27
6.2.2.	Mélanome nodulaire .....	28
6.2.3.	Mélanome sur lentigo malin .....	28
6.2.4.	Mélanome acro-lentigineux .....	28
6.2.5.	Mélanome desmoplasique .....	28
<b>7.</b>	<b>Pronostic</b> .....	28
<b>8.</b>	<b>Prise en charge thérapeutique</b> .....	29
8.1.	Chimiothérapie cytotoxique .....	29
8.2.	Thérapies ciblées .....	29
8.2.1.	Inhibiteurs de BRAF .....	29
8.2.2.	Immunothérapie .....	29
8.2.2.1.	Anti-CTLA-4 .....	30
8.2.2.2.	Anti-PDI .....	30

### **Chapitre III : mécanismes moléculaires de la mélanomagenèse**

<b>1.</b>	<b>Voies de signalisation impliquées dans le mélanome</b> .....	31
1.1.	Voie NF- $\kappa$ B .....	31
1.2.	Voie Wnt/ $\beta$ -caténine .....	31
1.3.	Voie MAPK .....	32
1.3.1.	Famille RAF .....	32
1.3.2.	Famille RAS .....	33
1.4.	Voie PI3K .....	33
1.5.	Voie C-kit .....	34
1.6.	Voie CDKN2A/p16 et p14/ARF .....	35



<b>2. Altérations génétiques impliquées dans la mélanomagenèse .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1. Mutations .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1.1. Mutations <i>BRAF</i> .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1.2. Mutations <i>NRAS</i> .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1.3. Mutations <i>NFI</i> .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1.4. Autres mutations .....</b>	<b>37</b>
<b>2.2. Modifications épigénétiques .....</b>	<b>37</b>

## **Partie pratique**

### **Patients et méthodes**

<b>1. Cadre de l'étude .....</b>	<b>38</b>
<b>2. Critères d'inclusion et d'exclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>2.1. Critères d'inclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>2.2. Critères d'exclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>3. Données collectées .....</b>	<b>38</b>
<b>4. Exploitation des données (analyse statistique) .....</b>	<b>39</b>

### **Résultats et discussion**

<b>1. Contexte de l'étude .....</b>	<b>40</b>
<b>2. Âge .....</b>	<b>42</b>
<b>3. Sexe .....</b>	<b>45</b>
<b>4. Développement du mélanome sur une peau saine .....</b>	<b>46</b>
<b>5. Indice de Breslow .....</b>	<b>48</b>
<b>6. Ulcération .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Type anatomo-clinique .....</b>	<b>51</b>
<b>8. Exposition solaire .....</b>	<b>54</b>
<b>9. Présence de métastases et classification TNM .....</b>	<b>56</b>
<b>10. Siège de la lésion tumorale .....</b>	<b>60</b>

<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>63</b>
---	-----------

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>68</b>
--	-----------

## **Annexes**

### **Résumés**

# Liste des figures

<b>Figure 01</b> : structures et fonctions des tissus de la peau .....	03
<b>02</b> : structure et interactions intercellulaires de l'épiderme .....	04
<b>03</b> : classification de Fitzpatrick en six phototypes .....	18
<b>04</b> : progression du nævus au mélanome invasif .....	20
<b>05</b> : règle ABCDE de diagnostic des lésions pigmentées .....	22
<b>06</b> : classification histologique du mélanome primaire .....	27
<b>07</b> : voies de signalisation et cibles thérapeutiques du mélanome .....	30
<b>08</b> : répartition en fonction de l'année de l'enregistrement .....	40
<b>09</b> : répartition en tranches d'âge .....	42
<b>10</b> : comparaison de la moyenne d'âge entre les deux sexes .....	43
<b>11</b> : répartition selon le sex-ratio .....	45
<b>12</b> : répartition selon le développement du mélanome sur peau saine ou naevus .....	46
<b>13</b> : répartition selon l'indice de Breslow .....	48
<b>14</b> : répartition selon la valeur pronostic de l'indice de Breslow .....	49
<b>15</b> : répartition selon l'ulcération .....	50
<b>16</b> : répartition selon le type anatomo-clinique .....	52
<b>17</b> : répartition selon l'exposition solaire .....	54

<b>18</b> : répartition selon la présence de métastases .....	56
<b>19</b> : répartition selon le type anatomo-clinique des formes métastasées .....	57
<b>20</b> : répartition selon le siège de la lésion tumorale .....	61

# Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : répartition selon la classification TNM .....	57
<b>II</b> : répartition selon le siège de la lésion tumorale .....	61

# Introduction

La peau, l'organe le plus étendu (2 m<sup>2</sup>) et le plus lourd du corps humain (4-5 kg), est l'enveloppe recouvrant notre corps. Bien plus qu'une simple « enveloppe », elle a de multiples fonctions : protection, thermorégulation, échanges, métabolismes, et sensorielles. Elle permet ainsi de se défendre contre les infections bactériennes et les rayonnements Ultra-Violet (UV) (Menche, 2023). Ces divers rôles lui sont conférés par ses trois compartiments : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, ainsi que les différentes annexes cutanées qui leur sont adjointes (glandes sudoripares, glandes sébacées et follicules pileux). L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié composé de 4 types cellulaires : kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel (Thiry *et al.*, 2019).

Les mélanocytes représentent le deuxième type cellulaire le plus abondant de l'épiderme (après les kératinocytes). Ces cellules dendritiques, localisées dans la couche basale de l'épiderme, synthétisent 2 types de mélanine au sein des mélanosomes : les eumélanines, de couleur brun-noir, et les phéomélanines, de couleur jaune-rouges. Leurs proportions relatives définissent la couleur de la peau, pigmentation constitutive, par opposition à la pigmentation facultative, qui apparaît en réponse à une exposition aux UV. Les mélanines ont un rôle photo-protecteur, et la couleur des pigments mélaniques est régie par des facteurs génétiques (Touni *et al.*, 2023).

La peau peut être sujette à plusieurs pathologies, parmi lesquelles différents cancers, dont l'incidence n'a fait que croître durant les dernières décennies. Ceci peut s'expliquer par l'évolution des habitudes d'exposition aux UV solaires et artificiels au cours des 40 dernières années. Ces expositions restent le facteur de risque le plus important dans le développement de tels cancers (Multedo, 2023). Il existe 3 types de cancers cutanés : carcinomes basocellulaires (70%), carcinomes spinocellulaires ou épidermoïdes (20%), et les mélanomes (Saginala *et al.*, 2021). Le carcinome basocellulaire se développe à partir des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, n'est que peu agressif, et sa progression est lente et reste majoritairement locale, permettant son traitement par exérèse chirurgicale. Le carcinome spinocellulaire, aussi un cancer des kératinocytes, il se développe à partir des couches supérieures de l'épiderme, mais il est plus agressif que le carcinome basocellulaire, avec le développement de métastases dans 2 à 10% des cas, mais reste rarement mortelle. Le mélanome, cancer des mélanocytes, est classé au 19<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents. Bien que ne représentant que 10% des cancers cutanés, il est particulièrement agressif et est responsable de 75% des décès causés par un cancer de la peau (Huang *et al.*, 2023). Par ailleurs, le mélanome est l'un des cancers dont les augmentations d'incidence et de mortalité sont les plus importantes depuis 1980. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2 à 3 millions de cancers cutanés non mélanocytaires et 132 000 mélanomes malins sont enregistrés chaque année dans le monde (Olsen *et al.*, 2024).

Les mélanomes, majoritairement cutanés, mais des formes primitives plus rares de mélanomes muqueux et oculaires (uvéal) sont possibles. La majorité des mélanomes (80%) surviennent *de novo* en peau saine. Ils peuvent aussi résulter de la transformation maligne d'un naevus bénin préexistant. La localisation des mélanomes cutanée varie entre les femmes et les hommes : prédominance au niveau du thorax pour l'homme et des membres inférieurs pour la femme (Siegel *et al.*, 2018).

Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et de facteurs constitutifs (Yang *et al.*, 2020). Les facteurs environnementaux et/ou comportementaux sont liés à l'exposition solaire surtout pendant l'enfance et à l'exposition aux UV artificiels. Le rayonnement UV est le seul facteur de risque exogène de mélanome identifié. Les principaux facteurs constitutifs de risque sont : un nombre de naevus communs supérieur à 40, un nombre de naevus atypiques supérieur ou égal à 2, la présence d'un naevus congénital géant, les antécédents personnels ou familiaux de mélanome et/ou une immunodépression constitutionnelle ou acquise (Dzwierzynski, 2021). Environ 10% des mélanomes sont des formes familiales. Des mutations de trois gènes de prédisposition conférant un risque élevé de développer un mélanome ont été mises en évidence : le gène suppresseur de tumeur *CDKN2A* (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A), l'oncogène *CDK4* (Cyclin Dependent Kinase), et le dernier, identifié en 2011, *BAP1* (BRCA1-Associated Protein 1) (Toussi *et al.*, 2020).

Le mélanome est le cancer le plus hétérogène en termes de génétique et d'épigénétique. Néanmoins, certains aspects du mélanome sont maintenant mieux compris, que ce soit au niveau biologique, clinique, histologique ou encore génétique grâce aux progrès actuels en termes de recherche. Cependant de nombreuses difficultés persistent encore notamment dues à la grande variabilité des gènes impliqués que ce soit en fonction des patients, mais aussi en fonction du stade d'avancement de la maladie. D'un point de vue génétique, il peut accumuler jusqu'à 300 mutations par millions de bases (Toussi *et al.*, 2020 ; Newell *et al.*, 2022 ; Maher *et al.*, 2023).

Dans notre travail de recherche, nous nous sommes assignés comme objectif la réalisation d'une étude statistique, rétrospective et prospective, visant à apporter une contribution à la détermination de la prévalence des mélanomes cutanés dans la population de Constantine, ainsi que les facteurs de risque impliqués dans le développement de cette pathologie cancéreuse.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**



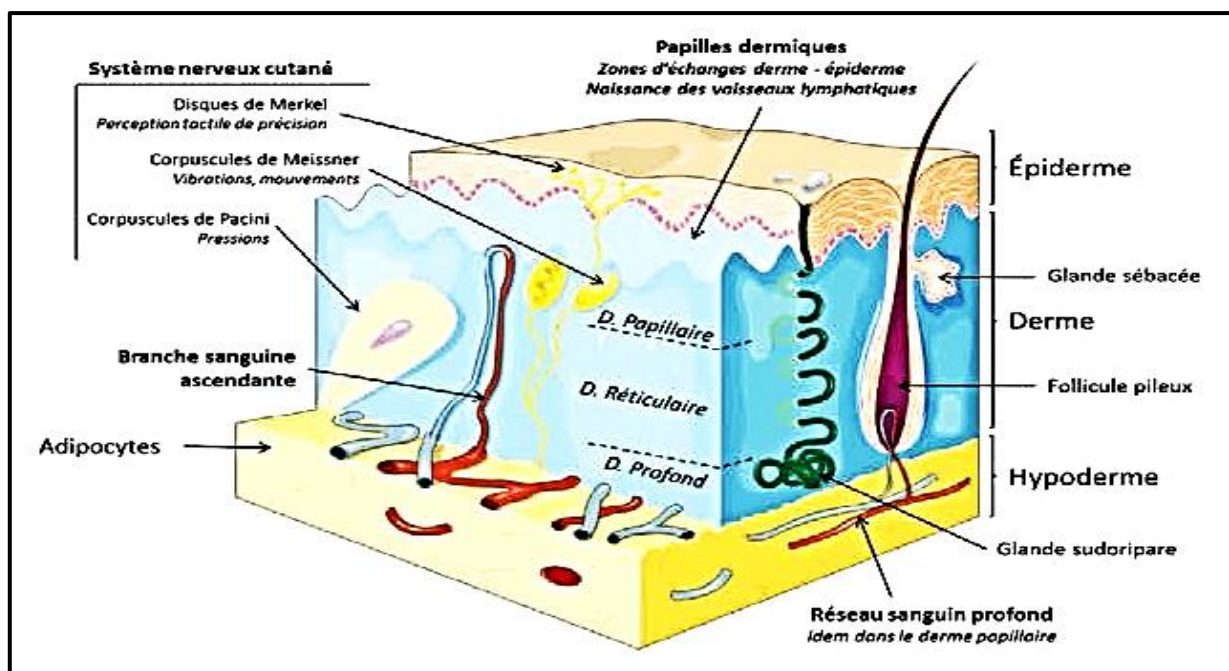
# CHAPITRE I

## PEAU ET SYSTÈME CUTANÉ

## 1. Structure de la peau

La peau est l'organe humain le plus étendu (~2 m<sup>2</sup>) et le plus lourd (4 à 10 kg). Elle est parsemée d'annexes comme les poils, les cheveux, les ongles, les glandes sudorales et sébacées, ainsi que de vaisseaux sanguins et des nerfs. C'est un organe du système tégumentaire directement en contact avec le milieu extérieur, et joue en premier lieu un rôle de barrière naturelle face à l'environnement extérieur, contre les pathogènes, ainsi que les agressions physiques comme les variations de température et les rayons UV du soleil. La peau assure la thermorégulation du corps par la circulation sanguine dans les tissus et le niveau de sudation. C'est également un organe sensoriel permettant de ressentir les pressions, les vibrations, les étirements, la chaleur et la douleur. Par ailleurs, elle a des fonctions immunitaires et de synthèse hormonale (vitamine D). Enfin, ses propriétés lui confèrent une capacité d'adaptation remarquable, autorisant les mouvements corporels et les variations de volume (Perlemuter, 2022 ; Menche, 2023).

La peau est un organe stratifié constitué de trois tissus principaux : un épithélium appelé épiderme, et deux tissus conjonctifs : le derme et l'hypoderme (tissu sous-cutané). L'épaisseur et la composition de ces couches sont variables et adaptées en fonction des régions du corps. De plus, ces couches n'ont pas une organisation parfaitement linéaire : l'épiderme s'invagine pour former les follicules pileux, et le derme et l'hypoderme présentent une dense irrigation sanguine, lymphatique, et de nombreuses terminaisons nerveuses. C'est ainsi que la peau peut aussi remplir une fonction d'interface d'échange (régulation de la température du corps, perception du toucher) (Vaugh *et al.*, 2023) (figure 01).



**Figure 01** : structures et fonctions des tissus de la peau (Bessaguet *et al.*, 2022).

1.1. Épiderme

L'épiderme est un épithélium stratifié, kératinisé (squameux) et pavimenteux qui constitue la couche la plus externe de la peau, et qui s'étend sur toute la surface du corps et se poursuit à travers la muqueuse, où il est non kératinisé. Son rôle est d'assurer la fonction de barrière environnementale et de maintenir l'hydratation de la peau (Thiry *et al.*, 2019). L'épiderme n'est pas vascularisé pour empêcher l'entrée de micro-organismes de l'extérieur vers l'intérieur, mais les cellules qui composent l'épiderme sont alimentées par diffusion depuis le derme. Contrairement au derme et à l'hypoderme, l'épiderme ne contient pas de vaisseaux lymphatiques, mais son innervation est riche (Thiry *et al.*, 2019). Dans l'épiderme on retrouve de multiples populations cellulaires; les cellules les plus nombreuses sont les kératinocytes (majoritaires à 80%), qui se renouvellent continuellement selon des cycles de trois semaines environ que l'on retrouve dans toutes les couches de l'épiderme. Les différents stades de maturation des kératinocytes se retrouvent tout au long des sous-couches constituant l'épiderme. Une division active des kératinocytes a lieu au niveau de la sous-couche la plus profonde de l'épiderme (couche basale). Ces derniers se différencient et migrent ensuite vers la couche épineuse, puis la couche granuleuse. Enfin, au niveau de la surface (couche claire puis cornée), les cellules mortes confèrent une protection contre les agressions chimiques ou biologiques et les rayonnements UV. On retrouve ensuite les mélanocytes, puis dans une moindre proportion les cellules de Merkel et les cellules de Langerhans (cellules dendritiques présentatrices d'antigènes que l'on retrouve le plus souvent dans la couche épineuse de l'épiderme) (Thiry *et al.*, 2019 ; Menche, 2023) (figure 02).

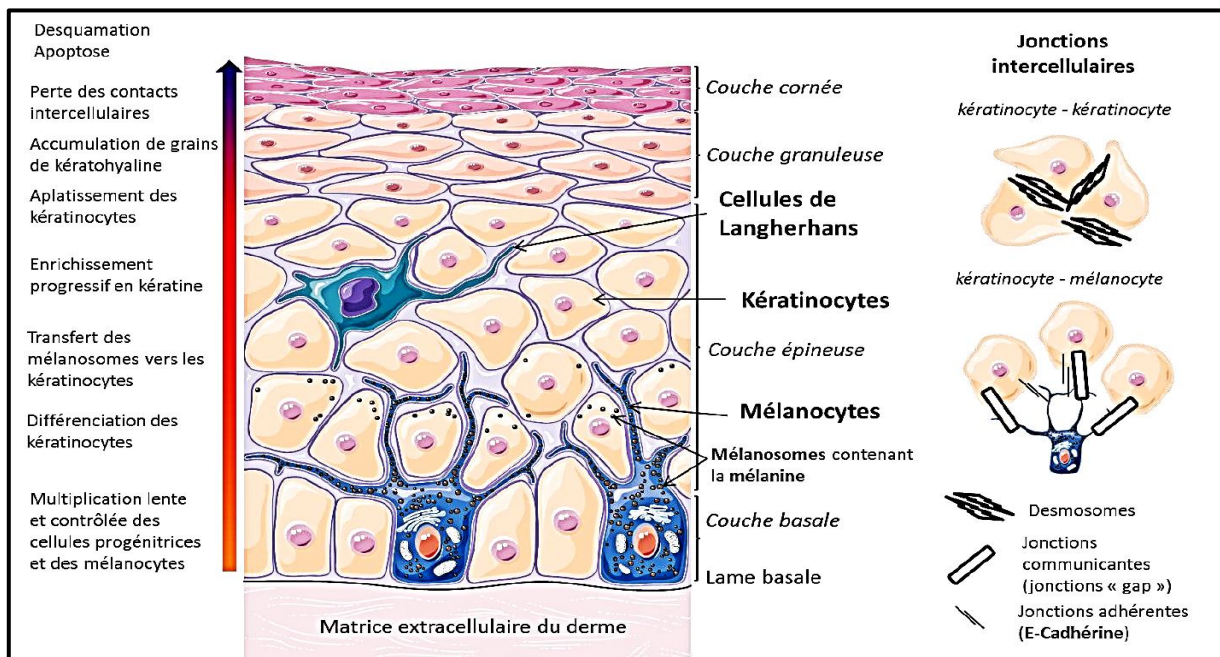


Figure 02 : structure et interactions intercellulaires de l'épiderme (Thiry *et al.*, 2019).

### 1.1.1. Kératinocytes

Les kératinocytes apparaissent au cours du développement embryonnaire et proviennent de l'ectoderme superficiel. Les kératinocytes assurent le renouvellement permanent de l'épiderme tous les 28 jours en moyenne par un processus continu de prolifération, de différenciation et finalement de sénescence. Ils sont responsables de la kératinisation, qui assure la production de kératine, laquelle contribue à la préservation de la structure de kératinocytes. Ils s'expriment de différentes manières selon les couches et sont donc des indicateurs de l'état de différenciation des kératinocytes (**Talagas *et al.*, 2020**). Elles se répartissent en deux familles : les kératines acides de type I (K10-K20) et les kératines neutres ou basiques de type II (K1-K9). La polymérisation de la kératine se produit par l'assemblage de la kératine de type I et de la kératine de type II en hétérodimères pour former des filaments intermédiaires. Ces cellules qui subissent des modifications fonctionnelles dues à la kératinisation migrent entre les différentes couches de l'épiderme, des couches plus profondes vers les couches plus visibles (**Hämäläinen, 2022**). Les kératinocytes jouent également un rôle dans l'immunité : ils ont en effet l'activité de cellules présentatrices d'antigènes : ils peuvent phagocyter les antigènes et les délivrer aux lymphocytes. De plus, ils peuvent exprimer certaines molécules réceptrices, telles qu'ICAM1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1), qui dirigent la voie lymphocytaire vers le site d'infection. Ils produisent également de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8, IL-6, TNF, etc.), ainsi que des peptides anti-microbiens, par exemple en réponse à une irritation ou à une exposition aux UV (**Multedo, 2023**). Les kératinocytes de l'épiderme sont divisés en 4 couches, bien visibles au microscope optique et nommées de la profondeur à la surface :

#### 1.1.1.1. Couche germinative (couche basale)

L'état de germination permet à l'épiderme de se régénérer par mitose de ses cellules. Les cellules cuboïdes ou prismatiques contiennent de nombreux granules de mélanine phagocytés qui permettent à l'épiderme de remplir son rôle de protecteur de la lumière, et les kératinocytes participent à la modification de la pigmentation de la peau (**Hämäläinen, 2022**).

#### 1.1.1.2. Couche épineuse

Les kératinocytes synthétisent de la kératine et ont une forme de fuseau « en épi », d'où le nom de couche « épineuse ». Ces kératinocytes sont reliés entre eux par des desmosomes et contribuent à l'imperméabilité de la peau. La cellule commence à s'aplatir, mais le noyau et les organites cytoplasmiques sont intacts et les filaments intermédiaires de la kératine sont regroupés en faisceaux denses (**Hämäläinen, 2022 ; Canu *et al.*, 2024**).

### 1.1.1.3. Couche granuleuse

Dans cette couche, les kératinocytes s'aplatissent et leurs noyaux commencent à dégénérer. Le cytoplasme de ces cellules contient des granules de kératohyaline et des kératinosomes. La molécule qui compose les granules de kératohyaline est la profilagrine. Dans la couche cornée, la profilagrine est transformée en flagrine lors de la maturation des kératinocytes en cornéocytes. Les kératinosomes produisent une substance libérée par exocytose dans les espaces intercellulaires de la couche cornée pour former du « ciment intercellulaire » (**Hämäläinen, 2022**).

### 1.1.1.4. Couche cornée

C'est la couche la plus superficielle. Dans ce cas, les kératinocytes (maintenant appelés cornéocytes) s'aplatissent complètement, le noyau et les organites cellulaires disparaissent complètement et le cytoplasme est rempli de faisceaux de fibres formés de filaments de kératine et de granules de kératohyaline. Les cornéocytes se détachent de l'épiderme par un processus de desquamation qui se produit systématiquement par activité enzymatique via la lyse des cornéodesmosomes et du ciment intercellulaire (**Hämäläinen, 2022 ; Canu et al., 2024**).

### 1.1.2. Mélanocytes

Les mélanocytes constituent la deuxième plus grande population cellulaire de l'épiderme et proviennent de la crête neurale de la couche basale. Au niveau basal, il y a un mélanocyte pour 5 à 10 kératinocytes. Ils se divisent rarement sauf sous l'influence de stimuli tels que la stimulation UV. Grâce à la synthèse de mélanine, il assure la pigmentation de la peau et de ses phanères. Ces cellules synthétisent deux types de mélanine : l'eumélanine possède des pigments bruns et noirs et a une fonction photoprotectrice et l'autre est la phéomélanine qui possède les pigments jaunes et rouges et seraient carcinogènes sous l'influence des rayons lumineux et se forment des radicaux libres. Ce sont les mélanosomes, un ensemble d'organites intracellulaires contenus dans les mélanocytes, qui produisent la mélanine et qui sont ensuite transférés aux kératinocytes grâce aux dendrites mélanocytaires (**Bertrand et al., 2020 ; Touni et al., 2023**).

### 1.1.3. Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans, également appelées macrophages intra-épidermiques, proviennent des cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+ de la moelle osseuse. Elles sont situées dans la couche épineuse. Ce sont des cellules dendritiques dont la fonction principale est de présenter des antigènes aux lymphocytes T et B. Elles sont donc impliquées dans la défense immunitaire spécifique (**Thiry et al., 2019**).

#### 1.1.4. Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population de cellules épidermiques et sont situées dans la couche basale de l'épiderme. Ils ont des fonctions mécano-réceptrices : ils jouent un rôle dans la perception sensorielle, notamment vibratoire. Ces cellules sont particulièrement fréquentes dans les lèvres, les paumes, le bout des doigts et la plante des pieds (Thiry *et al.*, 2019).

#### 1.2. Jonction dermo-épidermique

La Jonction Dermo-Épidermique (DEJ), également appelée épiderme basal, est une structure microscopique dérivée à la fois du derme et de l'épiderme, et son rôle structurel principal est d'assurer une connexion étroite entre le derme et l'épiderme. Cette jonction permet de suivre les échanges moléculaires et cellulaires entre le derme et l'épiderme et agit comme support aux kératinocytes lors de la cicatrisation cutanée (Thiry *et al.*, 2019). Elle contient quatre couches différentes :

- La plasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme avec des structures d'attachement au niveau des kératinocytes basaux : hémidesmosomes.
- Une couche transparente imprégnée de laminine (*lamina lucida*) qui relie les cellules au derme.
- *Lamina densa* composée de lamines, de collagène IV et de protéoglycanes.
- Zone fibrillaire contenant des filaments fixes de collagène de type VII (Canu *et al.*, 2024).

#### 1.3. Derme

Le derme est le tissu conjonctif dense, fortement vascularisé et innervé, situé entre l'épiderme et l'hypoderme. Il héberge les annexes cutanées telles que les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares. Sa richesse en fibres de collagène et en élastine lui confère sa résistance et son caractère élastique. Le derme est principalement composé de fibroblastes et sécrète tous les composants de la matrice extracellulaire. Cette matrice contient des fibres (principalement de collagène et d'élastine) imbibées de liquide interstitiel contenant des glycosaminoglycanes). En plus des cellules du système immunitaire telles que les macrophages et les mastocytes, le derme contient des glandes sécrétoires et excrétrices, des follicules pileux et des composants du système nerveux sensoriel (Thiry *et al.*, 2019 ; Menche, 2023). Le derme est formé par deux parties :

- Derme superficiel (ou papillaire) : composé principalement de fines fibres de collagène I et de collagène III et d'une série de papilles dermiques entre les crêtes épidermiques. Dans cette partie du derme, un échange de nutriments avec les couches profondes de l'épiderme s'effectue grâce aux vaisseaux sanguins microscopiques et aux vaisseaux lymphatiques. Cette zone contient également des terminaisons nerveuses.
- Derme profond (ou réticulaire) : comprends la majeure partie du derme. Bien qu'il contienne de grosses fibres de collagène, il contient moins de collagène III que le derme papillaire. Il comprend également les glandes sébacées, les glandes sudoripares, les follicules pileux et les vaisseaux sanguins (**Perlemuter, 2022 ; Waugh et al., 2023**).

#### 1.4. Hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau qui relie le derme et la couche musculaire située en dessous. Cette couche riche en graisse contenue dans les adipocytes contribue au stockage de l'énergie et des nutriments et joue un rôle important dans la thermorégulation. Le derme est constitué principalement des lobules graisseux d'adipocytes agrégés, dont la taille du cytoplasme varie en fonction de la teneur en lipides qu'il contient. Ces réserves varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'alimentation de la personne, mais également selon de la partie du corps. Il contient également des corpuscules de Pacini; récepteurs sensoriels qui servent à transmettre des signaux de pression. Ses réserves lipidiques sont un réservoir d'énergie qui protègent aussi le corps des pertes de chaleur et peuvent amortir les chocs (**Waugh et al., 2023**).

## 2. Fonctions de la peau

La peau, reflet de notre santé, est un organe important qui remplit diverses fonctions. Il participe au maintien de l'homéostasie du corps en termes d'hydratation et de régulation thermique. Parce que la peau possède des fonctions sensorielles très sensibles, elle est également l'un des médias par lequel nous interagissons avec l'environnement. Sa fonction principale est de protéger l'organisme en formant une barrière contre l'environnement extérieur (**Multedo, 2023**).

### 2.1. Fonction protectrice

L'épiderme, notamment la couche cornée, agit comme une barrière contre l'environnement extérieur. L'enveloppe cornéenne, les forces d'adhésion et le ciment lipidique entre les cellules cornéennes forment une barrière protectrice contre les influences extérieures : pollution environnementale, produits chimiques, allergènes, agents pathogènes, lumière du soleil, etc. (**Vestita et al., 2023 ; Waugh et al., 2023**).

### 2.1.1. Barrière physique

Grâce à ses propriétés mécaniques de résistance et souplesse, la peau peut protéger notre organisme contre les agressions mécaniques : les mouvements du corps, les chocs à 3 niveaux :

- La kératine assure l'extensibilité de la couche cornée et lui permet de résister aux étirements et au relâchement. Cette extensibilité est déterminée par la quantité d'eau dans la peau,
- Le derme est également extensible et élastique grâce aux fibres de collagène et d'élastine qui le composent. Il maintient la tension cutanée,
- l'hypoderme est non seulement un isolant thermique, mais aussi un excellent isolant mécanique, car il peut absorber les chocs.

La mélanine, produite par les mélanocytes, permet la pigmentation de la peau et la protège partiellement contre des rayons ultraviolets, responsables du vieillissement prématuré de la peau et du développement du mélanome (**Rahma et Lane, 2022**).

### 2.1.2. Barrière chimique

La capacité de la peau à résister aux agressions chimiques est due au film hydrolipidique et aux propriétés imperméables du *stratum corneum*. Une barrière se forme par cette couche cornée et ce film grâce à la sueur et le sébum, mais elle n'est pas infranchissable. Certains produits peuvent pénétrer lentement dans la peau pour gagner la circulation globale. Ce pouvoir peut être utilisé pour l'application de certains médicaments (**Vestita et al., 2023 ; Waugh et al., 2023**).

### 2.1.3. Barrière immunologique

Lorsque la peau est envahie par des agents pathogènes, elle dispose d'un système de défense grâce à des cellules immunitaires situées dans l'épiderme et le derme. Ce système est relativement complexe et reste largement étudié dans certaines conditions pathologiques :

- L'épiderme contient des cellules de Langerhans et des lymphocytes T comme types de cellules immunitaires participant à la réponse inflammatoire.
- Le derme, quant à lui, contient un ensemble plus diversifié de cellules immunitaires, notamment des cellules dendritiques, des lymphocytes T, des macrophages, des mastocytes et des populations de granules (**Vestita et al., 2023 ; Waugh et al., 2023**).

## 2.2. Fonction de régulation thermique

Grâce à son réseau complexe de petits vaisseaux sanguins, la peau joue un rôle important dans la thermorégulation. Ces vaisseaux se dilatent ou se contractent en réponse aux changements de température pour augmenter ou limiter les pertes de chaleur (**Vestita et al., 2023**).



- Contre le chaud, les petits vaisseaux sanguins du derme se dilatent activement lorsqu'ils sont exposés à de fortes chaleurs, tandis que les glandes sudoripares libèrent l'excès de chaleur par évaporation de la surface de la peau.
- Contre le froid, Le muscle érecteur du poil est contracté et le vasoconstricteur cutané agit pour faire circuler le sang dans l'hypoderme, ce qui limite la perte de chaleur (**Vestita et al., 2023**).

### 2.3. Fonction sensorielle

La peau et surtout celle de l'extrémité des doigts est très sensible, car elle est riche en terminaisons nerveuses et en récepteurs. Elle est équipée de récepteurs thermosensibles au chaud et au froid, de récepteurs mécano-sensibles à la pression et de récepteurs nocicepteurs pour la douleur. Cette innervation libère des neurotransmetteurs comme l'adrénaline et la noradrénaline qui alertent le sujet en cas d'agression compromettant l'intégrité de la peau (**Waugh et al., 2023**).

### 2.4. Fonction sécrétoire

La fonction sécrétoire de la peau est également présente. La sueur est produite par les glandes sudoripares, qui libèrent de l'eau et des sels minéraux qui contribuent à maintenir un environnement interne constant. En outre, ces glandes éliminent divers déchets tels que les produits de dégradation de certains médicaments (**Vestita et al., 2023 ; Waugh et al., 2023**).

### 2.5. Fonction d'hydratation

L'eau est le principal composant de notre corps, représentant 60% du poids corporel d'un adulte. L'hydratation de la peau est principalement contrôlée par le derme et la couche cornée. Le derme joue un rôle d'hydratation de la peau en stockant l'eau. L'eau du système vasculaire se lie à des macromolécules telles que les protéo-aminoglycanes et l'acide hyaluronique, qui forment les substances basiques du derme. Le derme va alors retenir l'eau comme une éponge. Un film hydrophobe se forme dans l'espace inter-cornéocytaire par la présence de lipides (céramides, acides gras, cholestérol) (**Chambers et Vukmanovic-Stejic, 2020**). Ce film protecteur évite le dessèchement de la peau. Les cornéocytes retiennent une partie de l'eau grâce à un phénomène osmotique et attractif causé par des éléments hygroscopiques intracellulaires, connus sous le nom de facteurs naturels d'hydratation ou Natural Moisturizing Factor (NMF). Celles-ci proviennent de la dégradation de la filaggrine présente dans la partie supérieure de la couche cornée. La filaggrine est protéolysée pour produire d'un côté des acides aminés (NMF), qui hydratent la couche superficielle de l'épiderme grâce à la rétention d'eau. D'un autre côté, l'acide urocanique absorbe la lumière ultraviolette. (**Vestita et al., 2023**)

### 3. Biologie des mélanocytes et mélanogénèse

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la pigmentation de la peau. Ils sont situés principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans les follicules pileux, mais on en retrouve également hors de la peau, notamment dans l'oreille interne, l'œil et les méninges. Le pigment naturel de la peau, appelé mélanine, a une action photo-protectrice. Il constitue un filtre solaire protégeant l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) des cellules et peut neutraliser les radicaux libres induits par les UV (Canu *et al.*, 2024). La mélanogénèse est le processus de synthèse de la mélanine. Au sein des mélanocytes, les mélanosomes se chargent de mélanine puis quittent le corps cellulaire vers les kératinocytes voisins. Un mélanocyte interagit ainsi avec environ 36 kératinocytes, formant une unité épidermique de mélanisation. La diversité des couleurs de peau observée entre les individus n'est pas liée à une variation du nombre de mélanocytes, mais à la taille, au stade de maturation et à la quantité des mélanosomes. Par ailleurs, il existe deux types de pigments mélaniques dont les proportions varient selon les individus : l'eumélanine et la phéomélanine. L'eumélanine a une coloration marron noir alors que la phéomélanine, prédominante chez les Caucasiens, est jaune orangé. La régulation de la mélanogénèse est un phénomène hormonal complexe dans lequel jouent un rôle central l' $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating-Hormone ( $\alpha$ -MSH) et l'adrénocorticotrophine (ACTH). Ces hormones sont des mélanocortines dérivées de la Pro-Opio-Mélano-Cortine (POMC) synthétisée au niveau de l'hypophyse. Elles se lient au récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R) présent en abondance à la surface des mélanocytes. Cette liaison active par une cascade de signalisations la production d'eumélanine. La diversité importante des polymorphismes du gène codant pour le récepteur MC1R explique en partie la diversité des phénotypes et les différentes capacités à bronzer entre les individus. L'exposition de la peau aux UV oxyde la mélanine et modifie la distribution des mélanosomes. Cette réaction peut foncer la peau en quelques minutes; il s'agit du bronzage. Après une exposition prolongée, les UV peuvent également induire la synthèse de mélanine et le transfert des mélanosomes. Cet effet est plus lent et n'apparaît que 2 ou 3 jours après l'exposition. Il est déclenché par les lésions laissées sur l'ADN par les UV et la protéine p53. Dans les cellules non stressées, p53 est maintenue à de faibles niveaux dans le noyau car elle est transportée vers le cytoplasme pour être dégradée. Le stress induit par les UV déclenche une voie de signalisation aboutissant à la stabilisation de p53 : la protéine s'accumule dans le noyau et devient un facteur de transcription. Elle stimule alors une promotion de la synthèse de POMC dans l'hypophyse, ce qui permet la production d' $\alpha$ -MSH et d'ACTH au niveau des kératinocytes voisins (Videira *et al.*, 2013 ; D'Mello *et al.*, 2016).

## 4. Lésions mélanocytaires bénignes

La prolifération des mélanocytes peut engendrer une multitude de lésions sur la peau, des plus bénignes comme les grains de beauté et les taches de rousseur, aux plus pernicieuses comme le mélanome (Cribier, 2023). Les lésions mélanocytaires bénignes sont des proliférations non cancéreuses de cellules mélanocytaires, elles peuvent présenter différents aspects et stades cliniques (Multedo, 2023) :

### 4.1. Naevus

Communément appelés « grains de beauté », il s'agit de tumeurs bénignes fréquentes dérivées des mélanocytes cutanés, pouvant être acquises ou congénitales. Les différents types de nævus présentent diverses caractéristiques cliniques et histologiques. Les nævi congénitaux sont présents chez 1 à 3% des nouveau-nés. Ils sont de taille variable, d'un diamètre souvent inférieur à 1,5 cm pour les petits à plus de 20 cm pour les nævi géants. La majorité des nævi apparaissent après la naissance. Leur nombre augmente progressivement au cours de l'enfance et de l'adolescence, et atteint un plateau à l'âge adulte, puis diminue graduellement chez les personnes âgées (Cribier, 2023). Il en existe de nombreux types.

- **Nævus jonctionnels** : plats ou légèrement infiltrés, de couleur allant du chamois au brun-noir. Leur surface est lisse, leurs bords sont symétriques et ils respectent la texture de la peau.
- **Nævus composés** : légèrement infiltrés ou parfois franchement papillomateux. Ils ont tendance à devenir plus épais et plus foncés à la fin de l'enfance et à l'adolescence, parfois avec une hyperkératose de la surface.
- **Nævus dermiques** : en forme de dôme ou pédonculés. Les nævus dermiques en dôme sont des nodules symétriques, un peu translucides, de couleur chair ou brun, souvent avec des poils en surface. Les nævus dermiques pédonculés sont généralement achromiques ou bruns, et se retrouvent le plus souvent dans les plis cutanés.
- **Nævus unguéaux** : se caractérisent par une mélanonychie, c'est-à-dire une bande brune longitudinale sur l'ongle. La pigmentation reste homogène et ne doit pas s'étendre sur la peau environnante. La distinction entre un nævus unguéal et un mélanome unguéal peut parfois être délicate, il est donc recommandé de consulter un dermatologue pour un avis et éventuellement une biopsie (Farabi *et al.*, 2021 ; Maher *et al.*, 2023).
- **Nævus cliniquement atypiques** : sont des nævus jonctionnels ou composés de grande taille (entre 6 et 12 mm), parfois polychromes ou aux contours mal définis (Stoufi, 2023).

- **Nævus congénitaux** : sont des lésions cutanées présentes chez environ 1% à 2% des enfants dès la naissance. Ils sont généralement classés en trois groupes en fonction de leur taille : petits (moins de 1,5 cm de diamètre), intermédiaires (entre 1,5 et 20 cm) et géants. En période enfantine, ces nævus peuvent parfois être confondus avec des taches café au lait, mais certains critères comme un léger relief ou la présence de poils peuvent orienter vers un nævus. Une coloration non uniforme est également caractéristique des nævus. Les nævus congénitaux géants sont facilement identifiables dès la naissance, souvent localisés sur le dos, et peuvent être associés à des nævus plus petits en périphérie. Le risque de transformation en mélanome est estimé à environ 6%, ce qui explique la plupart des cas pédiatriques de mélanome. La transformation des nævus congénitaux en mélanome est souvent observée de manière précoce, avant la puberté. Ce risque semble être principalement associé aux lésions de grande taille, et non aux lésions satellites plus petites. En raison de ce risque élevé et de l'impact esthétique important, il est essentiel de prendre en charge ces nævus de manière spécialisée dès les premières années de vie. Une surveillance régulière est recommandée pour détecter toute évolution vers un mélanome, même après un traitement qui ne permet généralement pas une excision complète de la lésion. Les nævus de petite et de taille intermédiaire sont souvent assez clairs à la naissance et ont une croissance plus lente que celle de l'enfant, ce qui signifie que leur taille finale est plus petite. Cependant, ils ont tendance à s'assombrir avec le temps et peuvent développer des poils à la puberté (**Farabi et al., 2021 ; Maher et al., 2023**).
- **Les nævus spilus** : parfois appelés nævus sur nævus, se caractérisent par une tache café au lait clair, souvent présente dès la naissance, sur laquelle apparaissent de petites lésions pigmentées plus foncées, pouvant être maculeuses ou discrètement papuleuses (**Stoufi, 2023**).
- **Nævus bleus** : ils sont relativement courants et sont dus à la présence de mélanocytes intradermiques. Ces lésions sont rondes, bien limitées, de petite taille, avec une surface lisse et une couleur bleu ou bleu foncé, parfois presque noire. Ils se trouvent le plus souvent sur les extrémités (**Stoufi, 2023**).
- **La tache mongolique** : est fréquente chez les Asiatiques, les Méditerranéens et les personnes de race noire. Elle se présente sous forme de macules gris bleuté, de taille variable, principalement localisées sur les lombes et les fesses. Ces anomalies se caractérisent par une hyper-mélanocytose dermique, causée par la présence de mélanocytes dans le derme. Il est suggéré que ces mélanocytes n'ont pas complètement migré de manière embryonnaire du derme vers l'épiderme. La tache mongolique est généralement bénigne et temporaire, disparaissant souvent pendant l'enfance (**Stoufi, 2023**).

- **Nævus d'Ota et le nævus d'Ito** : sont des affections caractérisées par une augmentation de la mélanine dans la peau, ce qui leur donne une teinte généralement gris bleuté. Le nævus d'Ota se manifeste généralement sur une partie du visage correspondant au territoire du nerf trijumeau, et peut également affecter la conjonctive de l'œil du même côté dans un tiers des cas. Il est rare que le nævus d'Ota affecte la muqueuse buccale ou les méninges. Lorsque l'hyperpigmentation touche la région de l'épaule, on parle de nævus d'Ito. Il est important de noter qu'il existe des affections acquises qui présentent des caractéristiques cliniques et histologiques similaires à celles des nævus d'Ota et d'Ito, mais qui apparaissent à l'âge adulte (**Stoufi, 2023**).
- **Un Halonævus** : est une lésion caractérisée par une dépigmentation qui se développe autour d'un nævus. Cette dépigmentation peut progresser et entraîner la disparition complète du nævus, laissant ainsi une tache dépigmentée (**Stoufi, 2023**).

#### 4.2. Éphélides

Communément appelées « taches de rousseur », sont des lésions cutanées hyper-pigmentées. Ces petites taches pigmentaires de couleur roussâtre, de tailles variées, sont plates et ne présentent aucun relief sur la peau. Elles sont plus fréquentes chez les personnes à la peau claire, aux cheveux blonds ou roux, et se manifestent généralement sur les zones exposées au soleil telles que le visage et les mains. Il a été établi que les éphélides sont un indicateur de risque accru de développement de néoplasies induites par les rayons UV, notamment le mélanome (**Cribier, 2023 ; Stoufi, 2023**).

#### 4.3. Lentigos actiniques (lentigines)

Également connus sous le nom de « taches solaires » ou « taches de vieillesse », ces taches ne sont pas liées au vieillissement cutané, mais plutôt au photo-vieillissement causé par une exposition chronique aux rayons ultraviolets. Elles se présentent sous la forme de petites macules pigmentées de couleur brun clair à brun foncé, de taille variable, mais souvent centimétrique, homogènes et bien limitées, et se trouvent principalement sur les zones exposées au soleil telles que le dos des mains et le visage. Il existe également une forme particulière de lentigos actiniques avec des macules plus claires et irrégulières, qui surviennent chez des sujets plus jeunes après une exposition solaire intense et localisée, principalement sur les épaules, le haut du dos ou le décolleté (**Iznardo et al., 2020 ; Cribier, 2023**).

# CHAPITRE II

## MÉLANOME CUTANÉ

## 1. Définition

Le mélanome cutané est un type de cancer de la peau qui provient de la transformation maligne du mélanocyte de la peau, cellule spécialisée dans la production de pigments, les mélanines. Les mélanocytes cutanés sont originaires de progéniteurs très motiles de la crête neurale qui migrent vers la peau au cours du développement embryonnaire. Ce cancer se caractérise par une croissance anarchique et incontrôlée des mélanocytes, formant une lésion maligne sur la peau. Bien que le mélanome soit moins fréquent que d'autres types de cancer de la peau, il est considéré comme le plus dangereux en raison de son agressivité et de sa propension à se propager rapidement (**Slominski et al., 2022**). Le terme « mélanome » provient du grec « *melas* » signifiant noir et « *oma* » signifiant tumeur, en référence à la couleur sombre souvent associée à ces lésions. Il est important de noter que le mélanome est en forte augmentation, en particulier chez les individus à la peau claire, et est considéré comme une épidémie émergente (**Li et al., 2022**). Souvent, les mélanomes se développent à partir de peau saine (non lésée ou pigmentée). Cependant, dans environ 20% des cas, ils peuvent se former à partir d'un nævus préexistant. Ainsi, on distingue les formes *de novo* des mélanomes qui se développent sur nævus préexistant (**Siegel et al., 2018**).

## 2. Épidémiologie

Le mélanome cutané, dû à la transformation maligne des mélanocytes, est un véritable fléau pour les patients qui en sont atteints. En dépit du fait qu'il représente moins de 2% des cancers dépistés annuellement et 10% des cancers de la peau, il est néanmoins responsable de 80% des décès associés aux cancers cutanés (**Saginala et al., 2021**). Selon l'Institut National du Cancer (INCa), l'incidence du mélanome est en augmentation depuis 1980, mais cette augmentation se ralentit depuis 2005, du fait d'une prise de conscience des risques liés aux rayons UV. Du fait que le mélanome est au moins en partie dû à l'exposition aux rayons UV, cela engendre deux conséquences d'un point de vue épidémiologique : une augmentation de l'incidence et de la mortalité due au mélanome avec l'âge, et le fait que l'incidence du mélanome soit plus élevée dans les zones géographiques comportant une importante proportion de personnes au phototype clair (I et II) (**Conforti et Zalaudek, 2021**). Selon les données du GLOBOCAN 2020, l'incidence du mélanome varie considérablement selon les pays et les régions du monde. La plus importante est observée en Europe du Nord et en Amérique du Nord où la proportion d'individus de phototype clair est la plus élevée, mais aussi dans des zones comme l'Afrique du Sud et surtout l'Australie et Nouvelle-Zélande où la proportion d'individus de phototype clair est grande, où la puissance solaire est plus importants dû à la proximité des tropiques, et où l'ensoleillement est plus fort dû à un climat méditerranéen à aride (**Huang et al., 2023**).

Ce taux est de 24,6 (pour 100 000) chez les Caucasiens non hispaniques, 4,3 chez les Hispaniques et 1,0 chez les Afro-Américains. La localisation géographique (notamment la latitude) peut exacerber l'influence du phototype. En effet, les taux d'incidences mondiaux les plus élevés sont mesurés en Nouvelle-Zélande (35,8 pour 100 000) et en Australie (34,9 pour 100 000) où des populations caucasiennes vivent sous un très fort rayonnement UV (**Huang *et al.*, 2023**). Selon ces données, l'incidence du mélanome est en constante augmentation. En 2040, on prévoit une augmentation d'environ 50% du nombre de nouveaux cas de cette maladie, avec environ 510 000 cas, et une augmentation d'environ 68% du nombre de décès, avec environ 96 000 décès (**Arnold *et al.*, 2022**).

### 3. Facteurs de risque

Le mélanome cutané est une affection multifactorielle résultante de l'interaction de nombreux facteurs environnementaux et génétiques. Le facteur de risque principal du mélanome reste extrinsèque ; l'exposition aux rayonnements UV, particulièrement les UV-A et les UV-B provenant d'une source naturelle (soleil) et les UV-A d'une source artificielle (cabine de bronzage). Néanmoins, une grande partie de ces facteurs de risque sont intrinsèques aux individus (**Dzwierzynski, 2021**). En effet, les individus de phototypes I et II, caractérisés par une peau claire sensible aux coups de soleil, développent plus facilement des grains de beauté et des taches de rousseurs, et un nombre de grains de beauté supérieur à 100 fait partie des facteurs de risques du mélanome (**Conforti et Zalaudek, 2021**). D'autres facteurs intrinsèques, tels que l'immunodépression ont été relevée. En effet, les personnes immunodéprimées (suite à une transplantation par exemple) ont plus de risques de développer un mélanome (**Dzwierzynski, 2021**). Pour le versant génétique, un certain nombre de mutations prédisposant au mélanome ont été répertoriées. Ces gènes sont impliqués essentiellement dans la régulation du cycle cellulaire, ainsi que la production de la mélanine (**Yang *et al.*, 2020**).

#### 3.1. Facteurs de risques environnementaux

Le Soleil émet un spectre d'ondes électromagnétiques de différentes puissances. Les longueurs d'onde les plus courtes, telles que les rayons gamma et les rayons X, sont arrêtées par l'atmosphère. En plus des rayons gamma et des rayons X, le Soleil émet également des ondes radio, des micro-ondes, des infrarouges (IR), de la lumière visible et des ultraviolets (**Mullenders, 2018**). La région du spectre électromagnétique couverte par le rayonnement UV est divisée en trois bandes :



- **Rayons UVA** (320-400 nm) représentent la grande majorité (>95%) des UV qui atteignent la surface de la Terre, et environ 15% d'entre eux peuvent pénétrer la peau jusqu'au niveau du derme. Ils agissent sur les mécanismes de réparation de l'ADN en créant des radicaux libres qui peuvent être mutagènes en inactivant des gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53* et *CDKN2A*) ou en activant les oncogènes de la voie RAS, par exemple.
- **Rayons UVB** (280-320 nm), bien qu'ils soient globalement absorbés par la couche d'ozone, peuvent pénétrer dans la peau (environ 15%) jusqu'au derme. Ils sont responsables des coups de soleil et agissent directement sur l'ADN en provoquant des mutations, telles que des liaisons covalentes entre deux nucléotides T adjacents.
- **Rayons UVC** (200-280 nm) totalement absorbés par la couche d'ozone (**Mullenders, 2018**).

À l'heure actuelle, l'exposition au soleil est le principal de risque facteur environnemental connu associé au développement de tous les types de cancer de la peau. L'exposition intermittente et intense au soleil, ainsi que les brûlures solaires subies pendant l'enfance, semblent être les facteurs de risque les plus importants pour les mélanomes. De plus, l'utilisation d'appareils de bronzage émettant des UV est classée par l'INCa comme une cause de mélanome. Selon des études, 100 décès par mélanome malin chaque année au Royaume-Uni sont attribués à l'utilisation de ces appareils de bronzage. Il a été également démontré que le risque de mélanome malin est de 16 à 25% plus élevé chez les personnes ayant déjà utilisé un appareil de bronzage (à tout âge) par rapport à ceux qui ne l'ont jamais utilisé (**Conforti et Zalaudek, 2021 ; Huang et al., 2023**).

### 3.2. Facteurs de risques génétiques

Environ un patient sur 10 diagnostiqué avec un mélanome a un membre de sa famille qui a des antécédents de la maladie. Comparativement aux personnes sans antécédents familiaux de mélanome, chaque personne dont un parent au premier degré a reçu un diagnostic de mélanome a plus de chances de développer la maladie (**Tímár et Ladányi, 2022**).

#### 3.2.1. Phototype

Plus un individu appartient à un phototype clair (peau claire, cheveux roux, taches de rousseurs, etc.), plus le risque de développer un mélanome augmente avec un pic d'incidence autour de 60 ans. C'est d'ailleurs dans les pays où les phototypes les plus clairs sont retrouvés (Australie, Nouvelle-Zélande et Europe du Nord) que l'incidence du mélanome est la plus élevée. La classification de Fitzpatrick répartit les individus en six phototypes en fonction de leur couleur de peau, des cheveux, des yeux et de la présence de taches de rousseur (**Moreiras et al., 2021**).

Plus l'individu se rapproche du phototype I, plus il brûle et moins il bronze. A l'inverse, plus on se dirige vers le phototype VI, plus les coups de soleil se font rares et plus le bronzage s'intensifie (Moreiras *et al.*, 2021 ; Xayavong *et al.*, 2023) (figure 03).

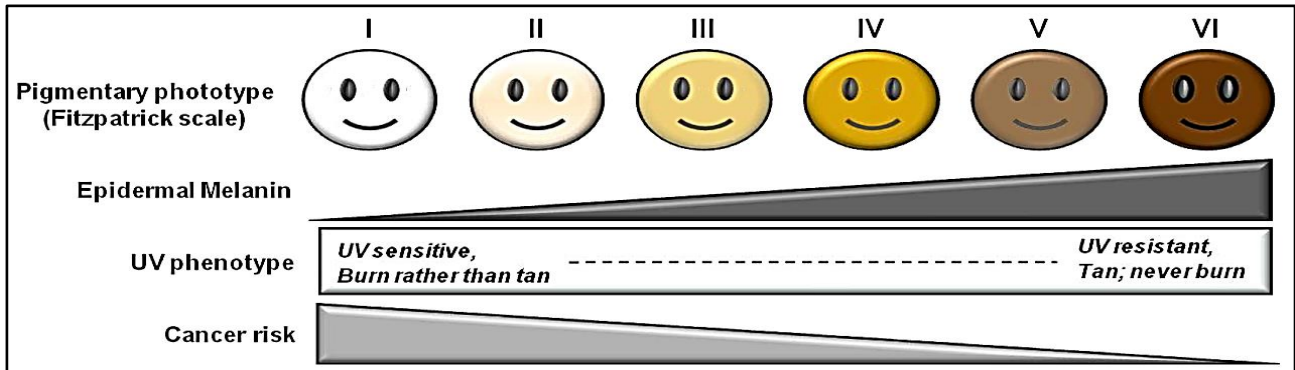


Figure 03 : classification de Fitzpatrick en six phototypes (D'Orazio *et al.*, 2013).

### 3.2.2. Gènes de prédisposition

Plusieurs gènes sont impliqués dans le risque de développer un mélanome : on évalue ainsi à environ 8% les patients atteints d'un mélanome dû à une prédisposition génétique héréditaire, parmi lesquels 40% portent une mutation de *CDKN2A* qui inhibe la sénescence des cellules cancéreuses en début de progression de mélanome, tout comme le gène *CDK4*. Ces gènes nommés de « haute pénétrance » exposent à un risque élevé de développer un mélanome s'ils sont mutés (Yang *et al.*, 2020). D'autres mutations ont une plus « faible pénétrance » telles que celles du gène *MC1R*, associées à une proportion plus élevée de phéomélanine (phénotype « cheveux roux ») et une faible propension de la peau au bronzage. En effet, un rapport élevé de phéomélanine par rapport à l'eumélanine, favorise le stress oxydant généré par les UV et l'apparition d'autres mutations. D'autres gènes associés à la différenciation et la fonction des mélanocytes sont également retrouvés mutés, à l'instar de *MITF* (Microphthalmia-associated transcription factor), amplifié dans 4 à 21% des mélanomes, *SOX10* et *TYR* (Toussi *et al.*, 2020).

#### 3.2.2.1. *CDKN2A*

Le gène *CDKN2A* code pour deux protéines p16INK4A, qui inhibe les kinases dépendantes de CDK4 et CDK6, et p14ARF, qui inhibe MDM2. La prédisposition est dite autosomique dominante. La mutation de *CDKN2A* entraîne une perte de fonction de la protéine p16INK4A, rendant p16 incapable d'inactiver les protéines CDK4 et CDK6, qui, à travers la phosphorylation de Rb (protéine du rétinoblastome), libèrent le facteur de transcription E2F pour faire progresser le cycle cellulaire. Entre 35% et 40% des mélanomes familiaux présentent des mutations du gène *CDKN2A* (Toussi *et al.*, 2020 ; Yang *et al.*, 2020).

Une étude de grande envergure menée en Grande-Bretagne a révélé que les mutations *CDKN2A* étaient présentes dans 100% des familles comptant sept à dix personnes atteintes de mélanome, dans 60% à 71% des familles avec quatre à six cas, et dans 14% des familles avec deux cas (Toussi *et al.*, 2020 ; Yang *et al.*, 2020).

### 3.2.2.2. *BAP1*

Les mutations germinales de *BAP1* sont associées à une prédisposition au mélanome cutané et oculaire (uvéal). Ce gène est considéré comme un gène suppresseur de tumeur, et son rôle dans la réparation de l'ADN et sa fonction enzymatique de désubiquitination contribuent à l'inhibition du cycle cellulaire, et dont l'altération entraîne une sensibilité accrue aux irradiations (Toussi *et al.*, 2020 ; Yang *et al.*, 2020).

### 3.2.2.3. *MITF*

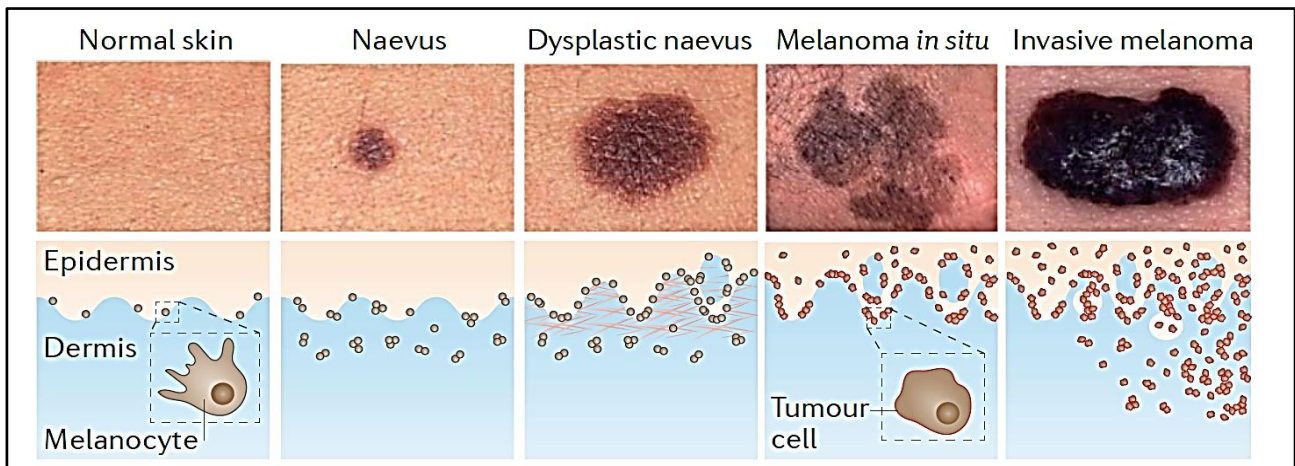
En raison de son rôle central dans la mélanogénèse, le gène *MITF* est un facteur mutationnel important dans les formes familiales de mélanomes. Ainsi, une mutation du gène *MITF* multiplie par cinq le risque de développer un mélanome cutané (Toussi *et al.*, 2020 ; Yang *et al.*, 2020).

### 3.2.2.4. *XPA/XPC*

*XPA* et *XPC* sont des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Dans la maladie génétique héréditaire de type *Xeroderma Pigmentosum* (XP), une mutation de l'un de ces gènes induit une sensibilité accrue aux UV dès l'enfance. Ce type de mutation est autosomique récessif. Les mutations des gènes XP augmentent donc le risque de développer des mélanomes, en particulier ceux liés à une exposition chronique aux UV, tels que le *Lentigo Maligna Melanoma* (Toussi *et al.*, 2020 ; Yang *et al.*, 2020).

## 4. Carcinogenèse et évolution

La transformation cancéreuse du mélanocyte en mélanome cutané suit une évolution progressive nécessitant plusieurs étapes. Les mélanocytes peuvent former, au niveau de l'épiderme, un nævus couramment désigné « grain de beauté ». Si la multiplication des mélanocytes persiste, le nævus peut devenir dysplasique. S'il n'est pas enlevé chirurgicalement, le nævus peut envahir les tissus plus internes tel que le derme puis progresser, voire se propager, au sein de l'organisme pour établir des métastases cutanées, ganglionnaires ou dans d'autres localisations (foie, poumons, cerveau, etc.) (Toussi *et al.*, 2020 ; Maher *et al.*, 2023) (figure 04).



**Figure 04** : progression du nævus au mélanome invasif (Maher *et al.*, 2023).

La première ligne montre des images cliniques de peau normale, nævi normal et dysplasique, mélanome *in situ* et invasif. La deuxième ligne présente schématiquement les caractéristiques structurales de ces différents types de lésions.

Les mélanomes cutanés peuvent provenir d'une peau endommagée de manière chronique au soleil ou non, distinguant des mélanomes CSD (Chronically Sun Damaged) des non-CSD. Les mélanomes CSD apparaissent sur une peau montrant des signes macro- et microscopiques de longues expositions aux rayonnements UV. Ils sont donc représentés au niveau de la tête, du cou, et des surfaces dorsales des individus âgés (> 55 ans) et présentent une forte charge mutationnelle. Les mélanomes non-CSD apparaissent chez des individus plus jeunes (35 à 50 ans) et sont souvent associés aux nævi. Ils ont un taux de mutations génétiques plus bas que les mélanomes CSD et occupent des sites anatomiques ayant un niveau intermédiaire d'exposition au soleil (Shain et Bastian, 2016). L'acquisition d'une mutation oncogénique, dite « driver », favorise une prolifération limitée de mélanocytes qui conduit à la formation d'une lésion bénigne, le nævus. Plus de 80% des nævi sont initiés par la substitution d'une valine par un acide glutamique du gène *BRAF*, appartenant à la voie des MAPK, qui entraîne l'activation constitutive de *BRAF* (Toussi *et al.*, 2020 ; Maher *et al.*, 2023). Ces nævi apparaissent généralement avant l'âge de 30 ans et ont tendance à disparaître après l'âge de 50 ans, et n'ont qu'un très faible risque d'évoluer en mélanome. En effet, la mutation citée précédemment oriente les mélanocytes vers un phénotype « senescence-like ». Au sein des nævi, les mélanocytes possèdent plusieurs caractéristiques des cellules sénescentes, mais ce n'est ici pas une sénescence à proprement parler. En effet, certains mélanocytes évoluent en mélanome, ce qui témoigne de la capacité de ces mélanocytes à reprendre une prolifération cellulaire. Au sein du nævus, au moins une partie des mélanocytes continuent de proliférer lentement. Cependant, cette prolifération serait contrebalancée par une mort cellulaire induite par le système immunitaire, infiltré au sein de la lésion (Lorbeer *et al.*, 2024).

Pour le mélanome, l'action combinée de « mutations drivers », de mutations génétiques secondaires, de modifications épigénétiques, et du dialogue entre microenvironnement et cellule tumorale amène du mélanocyte sain au mélanome par l'acquisition progressive et séquentielle de plusieurs ou de la totalité des caractéristiques suivantes (**Hanahan et Weinberg, 2011**) :

- **Capacité de croissance exagérée** : indépendamment de la présence de facteurs de croissance. Ces mutations concernent les gènes des voies Ras-Raf-MAPK et PI3K-AKTmTOR. Certaines de ces mutations sont exclusives les unes des autres et constituent un sous-type génomique du mélanome reconnu par le Cancer Genome Atlas (CGA) c'est le cas des mutations affectant *BRAF* (52% des tumeurs, 35% pour la seule mutation BRAFV600E) et *RAS* (28% des tumeurs) (**Paluncic et al., 2016 ; Davey et al., 2021**).
- **Insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la prolifération cellulaire** : suite à des mutations invalidant les gènes suppresseurs de tumeurs *NF1*, *TP53*, et/ou *CDKN2A* qui code deux régulateurs du cycle cellulaire, ainsi que *PI6INK4A* qui contrôle du passage de la phase G1 à S, et *P14ARF* qui régule la sortie de la phase G2 (**Davey et al., 2021**).
- **Échappement à l'apoptose** : par des mutations invalidant *TP53*, hyperactivation de la voie PI3K-AKT-mTOR, diminution de l'expression de la protéine pro-apoptotique BAD.
- **Échappement à la sénescence** : la mutation ou l'amplification du gène *TERT* (TElomerase Reverse Transcriptase), codant pour l'une des sous-unités de la télomérase, l'enzyme responsable de l'élongation des télomères et l'échappement à la sénescence.
- **Capacité d'induire une néo-angiogenèse** : les cellules tumorales et certaines cellules du microenvironnement tumoral comme les fibroblastes surexpriment et sécrètent des facteurs angiogéniques tels que le VEGF-A et des métalloprotéinases tels que MMP9 qui favorisent la libération du VEGF-A de la matrice extracellulaire et la pousse des vaisseaux au travers de cette matrice ; c'est ce que l'on appelle le « switch angiogénique » (**Paluncic et al., 2016**).
- **Mise en place d'une transition vers un profil invasif** : le mélanome primaire se caractérise par une hétérogénéité intra-tumorale due à la présence de différents profils transcriptionnels associés à différents profils phénotypiques allant de la cellule tumorale « proliférative » à la cellule tumorale « invasive ». L'acquisition d'un phénotype invasif permet aux cellules tumorales de former des métastases (**Paluncic et al., 2016 ; Davey et al., 2021**).
- **Échappement à la réponse immunitaire et inflammation pro-tumorale** : deux phénomènes distincts ont lieu : d'une part la capacité à éviter l'élimination par le système immunitaire, et d'autre part la génération d'une réponse inflammatoire favorisant plusieurs des autres caractéristiques du mélanome (**Paluncic et al., 2016 ; Davey et al., 2021**).

## 5. Diagnostic

Le diagnostic du mélanome cutané repose sur plusieurs méthodes permettant d'identifier et de confirmer la présence de cette forme de cancer de la peau.

### 5.1. Technique ABCDE

Dans les années 80, Friedman *et al* ont décrit la règle ABCDE pour le diagnostic des lésions pigmentées, qui a été modifiée par Thomas et al. en 1998. L'acronyme ABCDE signifie : **A** : asymétrie, **B** : bord, **C** : couleur, **D** : diamètre et **E** : évolutivité. Cet algorithme est très important, car il se base sur la reconnaissance des critères morphologiques purement cliniques (Kittler, 2021). Une lésion susceptible d'être un mélanome si ces critères cliniques sont présents :

- **Asymétrie** : la moitié de la lésion ne correspond pas à l'autre moitié,
- **Bords irréguliers** : les bords sont en guenilles, entaillée ou floue,
- **Variation de la couleur** : pigmentation n'est pas uniforme et peut afficher des nuances de beige, brun, ou noir ; blanc, rouge, bleu,
- **Diamètre** : un diamètre supérieur à 6 mm est caractéristique, bien que certains mélanomes puissent être de plus petite taille ; toute croissance dans un naevus mérite une évaluation,
- **Évolution** : les changements dans la lésion au fil du temps sont caractéristiques, ce facteur est essentiel pour le mélanome nodulaire ou le mélanome achromique (non pigmentée), qui peuvent ne pas présenter les critères ABCD ci-dessus (Suppa *et al.*, 2015) (figure 05).

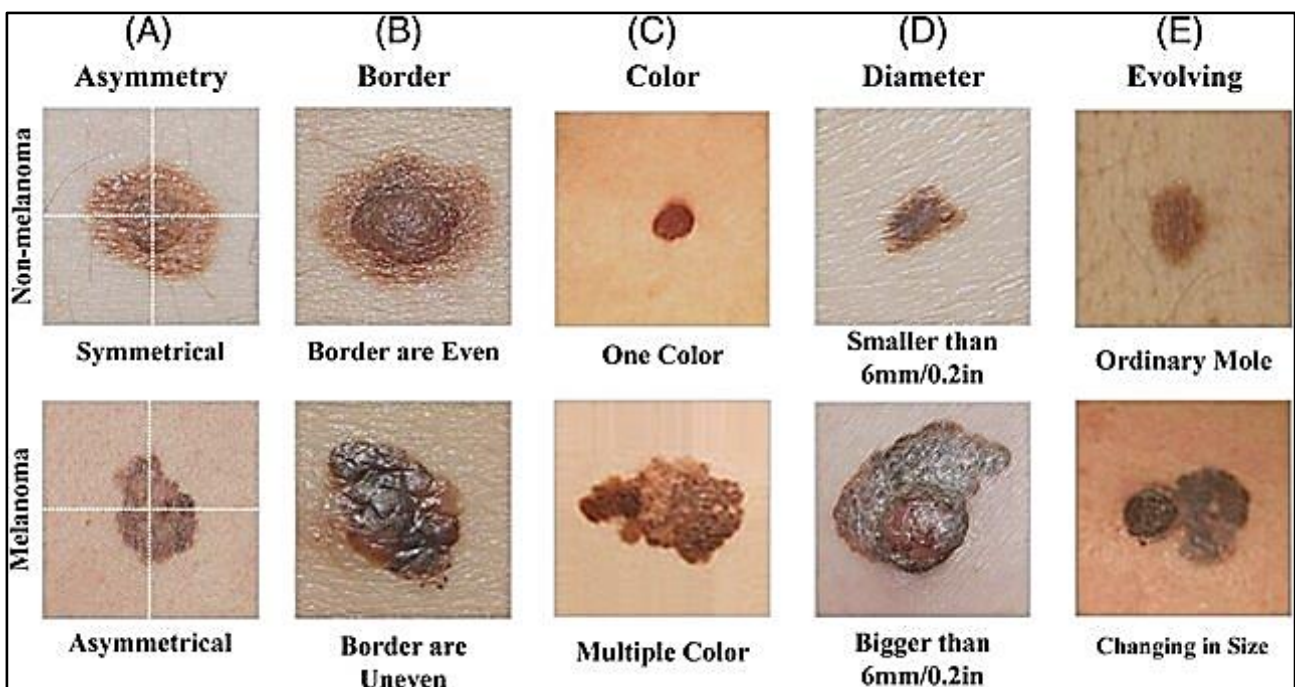


Figure 05 : règle ABCDE de diagnostic des lésions pigmentées (Suppa *et al.*, 2015).

## 5.2. Liste des 7 points de Glasgow

En 1989, *Mackie* a publié une règle dérivée de la règle ABCDE, connue sous le nom de « règle des 7 points du groupe de Glasgow ». Cette règle prend en considération 3 critères majeurs et 4 critères mineurs, mettant l'accent sur le concept d'évolution. Selon cette règle, une lésion est considérée comme suspecte si elle présente au moins 1 critère majeur ou 3 critères mineurs (**Kittler, 2021**).

## 5.3. Dermatoscope

La dermoscopie est une technique de microscopie de surface également connue sous le nom de « microscopie en épi-luminescence ». C'est une technique d'examen non-invasif qui utilise un dermatoscope, un petit appareil muni d'une lentille grossissante et d'une source de lumière, pouvant être utilisé lors d'une consultation médicale. La lumière est réfléchiée à la surface de la peau, et seulement très peu de lumière pénètre dans la peau. Si l'on utilise un liquide d'immersion (alcool, huile, eau) entre la surface cutanée et le dermatoscope, la couche cornée devient translucide. Ceci permet à la lumière de pénétrer plus en profondeur de la peau et d'illuminer les couches profondes. À l'aide d'un système optique, les structures jusqu'au derme réticulaire peuvent être visualisées (**Garbe et al., 2010 ; Kittler, 2021**). Lorsqu'il s'agit de diagnostiquer un mélanome cutané, la dermoscopie associée à l'examen clinique permet d'améliorer les performances diagnostiques. Dans ce contexte, la sensibilité de la dermoscopie varie entre 83 et 95%, tandis que sa spécificité se situe entre 70 et 83%. Il est important de noter que les médecins doivent être formés à l'interprétation des images dermoscopiques pour utiliser cette technique. Lorsqu'elle est réalisée par un opérateur expérimenté, la dermoscopie permet d'améliorer la précision diagnostique dans le cas de lésions mélanocytaires suspectes (**Tímár et Ladányi, 2022**).

## 5.4. Méthode cognitive visuelle

Cette méthode repose sur deux processus complémentaires : la reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard ». La reconnaissance globale de l'image fait appel à un processus cognitif spontané qui permet de développer un modèle de reconnaissance visuelle à partir de photos de nævus communs et/ou atypiques, ainsi que de mélanomes. Ce principe repose sur le fait que les nævus d'un sujet ont un aspect clinique homogène, et qu'une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient (**Suppa et al., 2015**).

## 5.5. Prélèvement

Le diagnostic clinique du mélanome est en effet complexe, surtout aux stades précoces, et peut-être difficile à distinguer d'autres lésions pigmentées telles que les nævus atypiques. L'examen clinique et la dermoscopie ne permettent pas toujours d'obtenir un diagnostic certain. En présence d'une lésion suspecte, il est recommandé de réaliser une exérèse chirurgicale suivie d'un examen anatomopathologique pour confirmer ou infirmer le diagnostic de mélanome cutané. (**Röcken et al., 2013**). L'exérèse chirurgicale se fait en deux temps : une exérèse complète à des fins diagnostiques, suivie d'un examen anatomopathologique pour déterminer l'indice de Breslow et la présence éventuelle d'une ulcération, qui sont des facteurs pronostiques importants pour le mélanome. En cas de confirmation du diagnostic, une reprise chirurgicale est généralement nécessaire, avec des dimensions de marges d'exérèse déterminées en fonction de l'indice de Breslow, de la présence ou non d'une ulcération et du sous-type de mélanome (**Kittler, 2021**).

## 5.6. Détermination du stade

Les médecins utilisent le système TNM, développé par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), pour établir le stade du cancer. Ce système repose sur trois facteurs clefs :

- **T** : représente l'étendue de la tumeur d'origine, son épaisseur ou sa profondeur, ainsi que la présence d'une ulcération.
- **N** : indique si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins. Cette catégorie inclut également les tumeurs "en transit" qui se sont propagées au-delà de la tumeur primaire vers les ganglions lymphatiques locaux, mais n'ont pas encore atteint les ganglions lymphatiques.
- **M** : représente la présence de métastases à des ganglions lymphatiques distants ou à des sites cutanés et à des organes tels que les poumons ou le cerveau (**Ogata et al., 2021**).

### 5.6.1. Mélanomes précoces

Ils se situent aux stades 0 et I, et sont donc localisés, et ne se sont pas propagés.

- **Stade 0** : le mélanome est confiné à la couche la plus externe de la peau et n'a pas progressé plus profondément. Cette étape non invasive est également appelée mélanome *in situ*.
- **Étape I** : le cancer mesure moins de 1 mm de profondeur de Breslow et peut être ulcéré ou non. Il est localisé, mais invasif, ce qui signifie qu'il a pénétré sous la couche supérieure dans la couche de peau suivante. Les tumeurs invasives classées au stade IA sont considérées comme précoces et fines si elles ne sont pas ulcérées et mesurent moins de 0,8 mm (**Tímár et Ladányi, 2022**).



### 5.6.2. Mélanomes à risque intermédiaire ou élevé

- **Étape II** : il s'agit de tumeurs plus profondes que 1 mm, qui peuvent être ulcérées ou non. Bien que la propagation de ces tumeurs au-delà de la tumeur primaire ne soit pas encore confirmée, le risque est élevé. Les mélanomes plus épais, supérieurs à 4,0 mm, présentent un risque très élevé de propagation, et toute ulcération peut faire passer la maladie dans une sous-catégorie supérieure. En raison de ce risque, un traitement plus agressif est recommandé (Ogata *et al.*, 2021).

### 5.6.3. Mélanomes avancés

Ils se caractérisent par une propagation au-delà de la tumeur primaire vers d'autres parties du corps, avec des subdivisions spécifiques pour chaque étape (Ogata *et al.*, 2021).

- **Étape III** : à ce stade, les tumeurs se sont propagées soit aux ganglions lymphatiques locaux, soit à plus de 2 cm de la tumeur primitive par un vaisseau lymphatique, mais pas encore aux ganglions lymphatiques locaux. Si les ganglions lymphatiques locaux sont palpables, la tumeur les a atteints et ils sont retirés. Parfois, le mélanome est présent même dans les ganglions lymphatiques qui ne sont pas palpables. La Biopsie du Ganglion Sentinelle (SLNB) est une technique utilisée pour déterminer si la maladie s'est propagée à un ou plusieurs ganglions lymphatiques voisins. Les mélanomes qui se sont propagés à de très petites zones de la peau voisine ou des tissus sous-jacents, mais qui n'ont pas atteint les ganglions lymphatiques sont appelés « tumeurs satellites » - et sont également inclus dans le stade III. Le système de stadification comprend des métastases si minuscules qu'elles ne peuvent être vues qu'au microscope (micro-métastases). Le degré d'avancement de la maladie dépend du fait que la tumeur ait atteint les ganglions, du nombre de ganglions impliqués, du nombre de cellules cancéreuses qui s'y trouvent et du fait qu'elles soient microscopiques ou palpables et visibles à l'œil nu (Ogata *et al.*, 2021).
- **Étape IV** : à ce stade, le cancer s'est propagé à des régions éloignées du corps, des ganglions lymphatiques ou des organes, le plus souvent les poumons, le foie, le cerveau, les os et le tractus gastro-intestinal. Les principaux moyens de déterminer le degré d'avancement du mélanome de stade IV sont le site des tumeurs distantes et la présence de taux sériques élevés de lactate déshydrogénase (LDH). La LDH est une enzyme qui transforme le sucre en énergie ; plus il y en a dans le sang ou les liquides organiques, plus les dommages sont importants (Ogata *et al.*, 2021 ; Tímár et Ladányi, 2022).

## 5.7. Diagnostic différentiel

En raison des limites de l'examen clinique, de nombreuses lésions pigmentaires bénignes ne sont pas correctement diagnostiquées et peuvent être excisées par erreur en raison d'une suspicion de mélanome. Les nævus pigmentaires (ou nævus communs) peuvent être source de confusion diagnostique avec le mélanome, soit lorsqu'ils présentent des caractéristiques atypiques, soit lorsque le mélanome se développe sur un nævus préexistant. D'autres lésions telles que la kératose séborrhéique, le carcinome basocellulaire, l'histiocytofibrome pigmenté et l'angiome thrombosé peuvent également être confondues avec un mélanome (**Garbe *et al.*, 2010**). De plus, les formes de mélanome non pigmenté sont difficiles à diagnostiquer, car elles peuvent évoquer d'autres types de lésions pour le clinicien, telles qu'un botriomycome ou une maladie de Bowen ; seul l'examen histologique permet de trancher (**Licata *et al.*, 2021**). En outre, le mélanome de Dubreuilh peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une kératose actinique pigmentée, et la dermoscopie peut apporter des éléments d'orientation, nécessitant parfois une biopsie pour confirmer le diagnostic. Enfin, le mélanome acral-lentigineux unguéal doit être différencié des lésions mélanocytaires bénignes telles que les bandes pigmentées congénitales ou ethniques, un nævus pigmentaire en bande, ou un hématome sous-unguéal (**Tímár et Ladányi, 2022**).

## 6. Classifications et types histologiques

### 6.1. Classification de Clark et la classification de Breslow

#### 6.1.1. Indice de Breslow

C'est le critère ayant le plus grand impact et il est important pour l'évaluation du « T » dans la classification TNM. Cela correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur. Les mesures sont effectuées à l'aide d'un micromètre oculaire ou d'un logiciel d'imagerie sur des coupes HES standards (Hématoxyline-Éosine-Safran). La zone la plus épaisse et la plus non invasive est mesurée verticalement (perpendiculairement à la surface de la peau) depuis la couche granuleuse épidermique la plus élevée jusqu'aux cellules malignes les plus profondes. Si la lésion est ulcérée, les mesures sont prises à partir du fond d'ulcération seulement si la lésion est épaisse à ce niveau. La mesure de Breslow est le paramètre le plus corrélé au pronostic (il existe une corrélation linéaire entre l'épaisseur de la tumeur et la mortalité) et est nécessaire à la gestion du traitement et au suivi des patients. Une correction chirurgicale des bords de la lésion est effectuée selon Breslow. Sauf exceptions, une distance de 1 cm est requise pour le mélanome de Dubreuil intra-épidermique (**Secinti *et al.*, 2021 ; Tímár et Ladányi, 2022**) (**figure 06**).

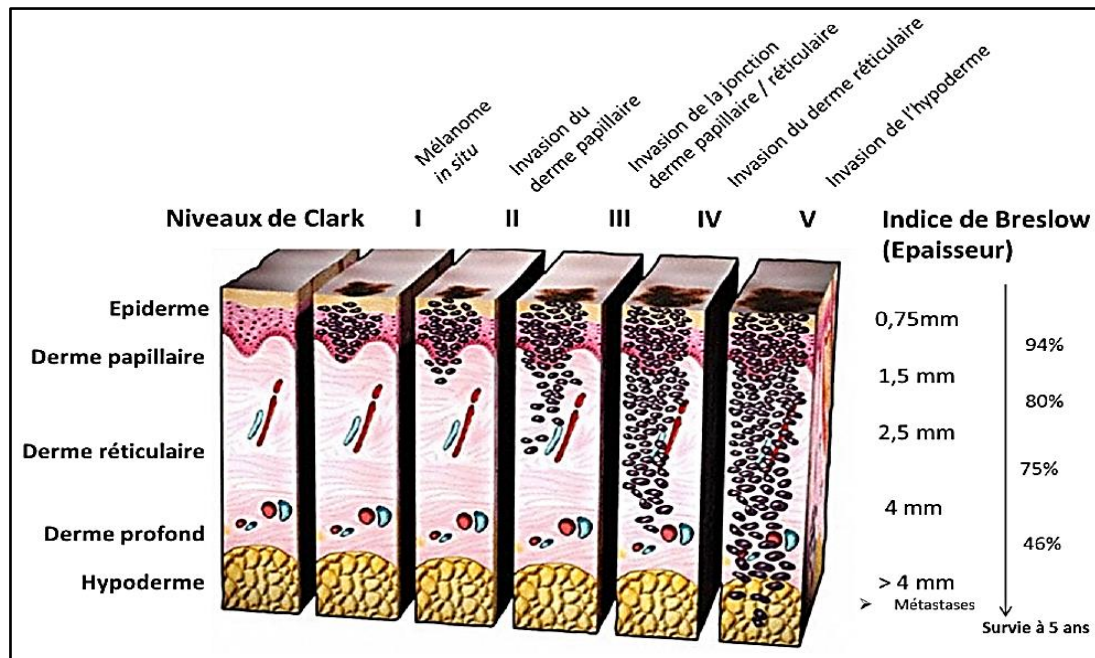


Figure 06 : classification histologique du mélanome primaire (Secinti *et al.*, 2021).

### 6.1.2. Indice de Clark

Il correspond à la profondeur d'invasion de la tumeur dans la peau et comporte 5 stades :

- **Niveau 1** : la croissance se produit uniquement dans l'épiderme et les annexes. La membrane basale est restée intacte. Il correspond au mélanome *in situ* ou mélanome intra-épidermique.
- **Niveau 2** : la lésion pénètre partiellement dans le derme papillaire sans atteindre l'interface entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Absence de comblement du derme papillaire.
- **Niveau 3** : comblement du derme papillaire, la prolifération est au contact du derme réticulaire sans l'envahir. Le front d'invasion est une infiltration plus linéaire dans le derme.
- **Niveau 4** : infiltration du derme réticulaire. Le front d'invasion est irrégulier.
- **Niveau 5** : envahissement de l'hypoderme (Secinti *et al.*, 2021) (figure 05).

## 6.2. Classification anatomo-clinique

La structure des mélanomes est très variable. On distingue traditionnellement au moins cinq types histologiques de ce cancer (El Sharouni *et al.*, 2020).

### 6.2.1. Mélanome à extension superficielle (Superficial Spreading Melanoma : SSM)

C'est le plus fréquent, il représente environ 70% des mélanomes. C'est une lésion sous forme de tache pigmentée asymétrique qui s'élargit progressivement. Le SSM est surtout présent au niveau des membres inférieurs chez la femme et du dos chez l'homme, et il survient le plus souvent chez les sujets de 40 à 50 ans (El Sharouni *et al.*, 2020).

### 6.2.2. Mélanome nodulaire (Nodular Melanoma : NM)

Le mélanome nodulaire croît d'emblée à la verticale. Il représente 20% des cas de mélanome. Il est beaucoup plus fréquent sur le tronc et atteint particulièrement les personnes de 50 à 60 ans de sexe masculin. Ce type de mélanome est plus souvent sujet à l'ulcération et à des saignements (El Sharouni *et al.*, 2020).

### 6.2.3. Mélanome sur lentigo malin (Lentigo Maligna Melanoma : LMM)

Aussi appelé ou mélanose de Dubreuilh, il touche les individus âgés, principalement sur des zones chroniquement exposées au soleil comme le visage. Ce mélanome est une lésion plate et irrégulière qui grossit très lentement. Il représente 10 à 20% de l'ensemble des mélanomes (El Sharouni *et al.*, 2020).

### 6.2.4. Mélanome acro-lentigineux (Acral-Lentiginous Melanoma : ALM)

C'est le plus rare dans les populations à peau blanche. On le retrouve en proportion plus élevée chez les populations asiatiques ou à peau noire. Au total, il représente moins de 5% des cas de mélanome. Ce type acro-lentigineux apparaît souvent sur la paume des mains, la plante des pieds ou sous les ongles (El Sharouni *et al.*, 2020).

### 6.2.5. Mélanome desmoplasique (Desmoplastic Melanoma : DM)

Très rare, cette lésion est souvent dépigmentée et dure. Elle est associée à la survenue de mélanome sur lentigo malin et apparaît également plutôt sur la tête et le cou des personnes âgées (El Sharouni *et al.*, 2020 ; Tímár et Ladányi, 2022).

## 7. Pronostic

Le pronostic du mélanome est principalement déterminé par son épaisseur, ou indice de Breslow. Cet indice est inversement corrélé à la survie du mélanome, comme l'a montré Breslow en 1970 à partir de 98 tumeurs, puis confirmé dans de nombreuses études. Un indicateur moins informatif du pronostic du mélanome est son indice de Clark. Cet indice correspond au degré d'invasion tumorale et permet uniquement d'évaluer le pronostic des mélanomes d'indice de Breslow < 1 mm (Harkemane, 2023). L'ulcération est un facteur pronostique indépendant, indiquant un pronostic plus sombre et un risque plus élevé de métastases tumorales par rapport au mélanome non ulcéré de même épaisseur. Le mélanome s'ulcère lorsque l'épithélium est profondément détruit dans toute son épaisseur et que le derme et le tissu sous-cutané sont touchés (Tímár et Ladányi, 2022).

## 8. Prise en charge thérapeutique

Le premier traitement du mélanome est la chirurgie pour enlever la lésion. Les marges d'excision varient en fonction de l'épaisseur du mélanome. Si le mélanome est détecté tôt, la chirurgie a un très bon pronostic. Si des métastases surviennent dans d'autres organes, la chirurgie n'est plus efficace et un traitement médical est mis en place (Tímár et Ladányi, 2022). Actuellement, les traitements du mélanome sont étendus et reposent sur plusieurs mécanismes :

### 8.1. Chimiothérapie cytotoxique

La chimiothérapie est toxique pour un large éventail de composants cellulaires, notamment l'ADN, les protéines cytoplasmiques impliquées dans la réplication de l'ADN et les mitochondries. Bien que cette toxicité ne cible pas spécifiquement les cellules cancéreuses, celles-ci prolifèrent plus rapidement que les cellules bénignes, ce qui les rend plus sensibles au traitement. Le médicament de chimiothérapie principalement utilisé dans le mélanome métastatique sans localisation cérébrale est la dacarbazine (Tímár et Ladányi, 2022).

### 8.2. Thérapies ciblées

#### 8.2.1. Inhibiteurs de BRAF

L'identification de mutations du gène *BRAF* dans le mélanome a conduit au développement de molécules capables d'inactivation de la protéine BRAF et découvrir la première thérapie ciblée contre le mélanome. Deux types d'inhibiteurs ont été développés dans le mélanome avancé :

- Inhibiteurs de BRAF de type 1 qui se lient et inhibent la forme active de la BRAF kinase,
- Inhibiteurs de BRAF de type 2 qui se lient à la forme inactive de la kinase.

Dans le mélanome métastatique, les anti-BRAF (dabrafenib et vémurafénib) inhibent l'activité de la MEK, responsable de la prolifération des cellules tumorales, en bloquant l'activité des protéines BRAF de type 1 (Yang *et al.*, 2020 ; Li *et al.*, 2022).

#### 8.2.2. Immunothérapie

L'immunothérapie est une deuxième option thérapeutique des mélanomes sans mutation *BRAF* ou avec une mutation *BRAF* à progression lente. Il s'agit également d'un traitement de deuxième intention pour les patients porteurs de mutations BRAFV600 qui ne répondent pas au traitement ciblé ou qui développent une résistance. On pense que les cellules immunitaires reconnaissent et détruisent les cellules tumorales. Cependant, les cellules tumorales développent des moyens d'échapper au système immunitaire (Li *et al.*, 2022).

Les cellules tumorales détournent deux systèmes de régulation et d'inactivation du système immunitaire : la voie de signalisation CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) et l'interaction PD-1/PD-L1 (Programmed cell Death protein 1/Ligand 1). L'immunothérapie active la défense immunitaire antitumorale. Pour cela, plusieurs anticorps monoclonaux ciblant des points de contrôle immunologiques ont été développés, à savoir les anti-CTLA-4 et anti-PD1 (Yang *et al.*, 2020 ; Li *et al.*, 2022).

**8.2.2.1. Anti-CTLA-4**

Le récepteur des lymphocytes T CTLA-4 empêche l'activation des lymphocytes T lorsqu'il se lie aux molécules B7 (CD80 et CD86), l'un des ligands présents sur les cellules présentatrices d'antigènes (telles que les cellules dendritiques). Dans ce cas, les lymphocytes T cessent de proliférer et ne sont plus capables de remplir leur rôle antitumoral. Les anticorps anti-CTLA-4 permettent d'inhiber l'interaction entre CTLA-4 et B7, et le récepteur CD28 (Yang *et al.*, 2020).

**8.2.2.2. Anti-PDI**

Le récepteur PD-1, présent à la surface des lymphocytes T et interagissant avec les ligands PD-L1 et PD-L2 qui sont présentés sur les cellules tumorales ou les cellules stromales, interférant ainsi avec l'activité antitumorale des lymphocytes T. Deux anticorps monoclonaux utilisés pour traiter le mélanome et qui inhibent l'interaction entre PD-1 et son ligand sont le nivolumab et le pembrolizumab. Ces anticorps se lient au récepteur et inhibent son activité, rétablissant ainsi l'activité cytotoxique des cellules T contre les cellules tumorales (Li *et al.*, 2022).

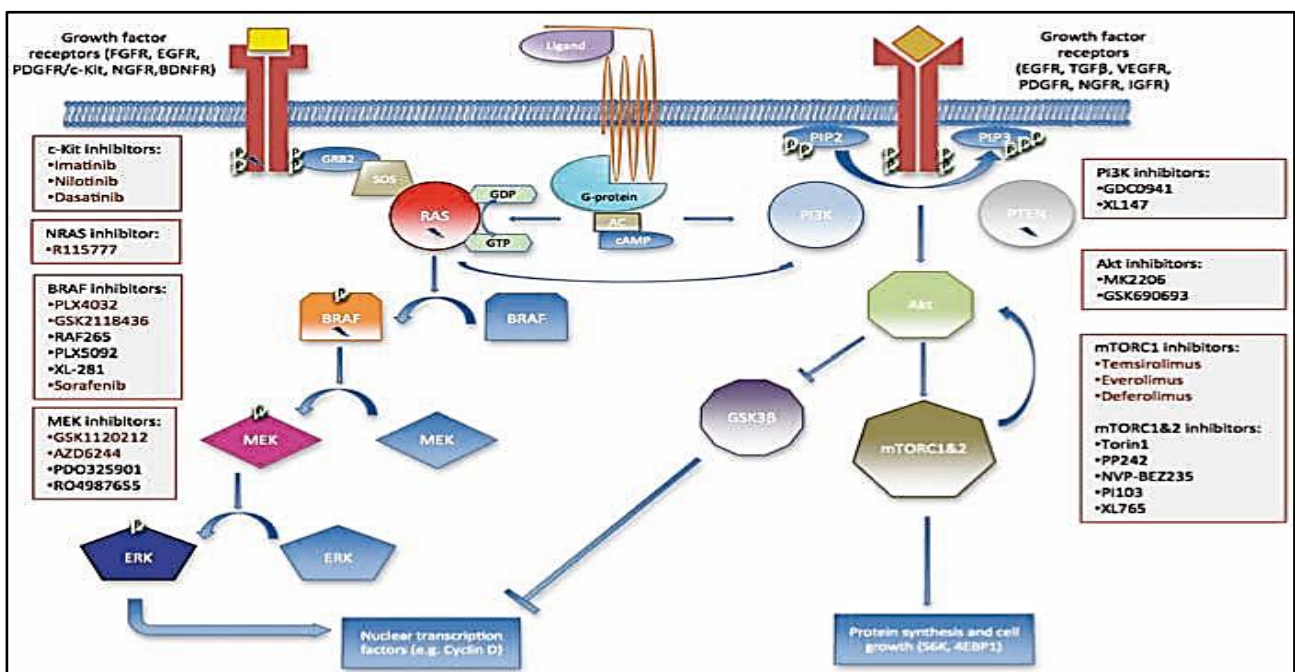


Figure 07 : voies de signalisation et cibles thérapeutiques du mélanome (Berthod *et al.*, 2011).

# CHAPITRE III

## MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA MÉLANOMAGÈNESE

## 1. Voies de signalisation impliquées dans le mélanome

Bien que les mélanomes puissent avoir des origines différentes, un certain nombre d'altérations génétiques somatiques communes ont été observées. Le développement d'un mélanome résulte de changements complexes dans les voies de signalisation. Ces changements sont induits en amont par des mutations ou des modifications génétiques qui altèrent la régulation de ces voies. Ces principales voies dérégulées dans le mélanome sont les voies impliquées dans des processus clefs de l'oncogenèse tels que la prolifération, la sénescence, l'apoptose : la voie des MAPK avec la cascade des protéines RAS-RAF-MEK-ERK, la voie PI3K/AKT, pRb, la voie P16INK4A, la cascade CDKN2A-MDM2-p53, voie Wnt (D'Mello *et al.*, 2016).

### 1.1. Voie NF- $\kappa$ B

Cette voie est impliquée dans la transmission de signaux de survie cellulaires. Elle est activée par les kinases IKK (I $\kappa$ B kinase). Normalement, l'hétérodimère protéique NF- $\kappa$ B interagit avec la protéine inhibitrice I $\kappa$ B $\alpha$  et reste inactif dans le cytoplasme. L'activation de la voie se produit lorsque les kinases IKK provoquent la phosphorylation et la dégradation de la protéine I $\kappa$ B $\alpha$  au niveau du protéasome, libérant ainsi la protéine NF- $\kappa$ B qui peut se déplacer du cytoplasme vers le noyau. Une fois dans le noyau, cette protéine agit en tant que facteur de transcription, activant la transcription de gènes impliqués dans des mécanismes anti-apoptotiques, prolifératifs et métastatiques. Les mutations oncogéniques de *BRAF* peuvent activer cette voie de signalisation en activant IKK (Paluncic *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2020).

### 1.2. Voie Wnt/ $\beta$ -caténine

La voie Wnt/ $\beta$ -caténine joue un rôle crucial dans le développement embryonnaire, en particulier dans la différenciation des mélanocytes dérivant de la crête neurale. Lorsque le ligand Wnt se lie à son récepteur *Frizzled* exprimé à la surface des mélanocytes, cela active une cascade de signalisation qui conduit à l'accumulation intracellulaire de la  $\beta$ -caténine. Cette  $\beta$ -caténine est ensuite transloquée dans le compartiment nucléaire. La voie Wnt/ $\beta$ -caténine peut être activée par divers mécanismes, tels que des mutations rares activatrices de la  $\beta$ -caténine (*CTNNB1*), la méthylation ou la mutation de *APC*, ou l'activation de *AKT3* (inhibant GSK3). L'activation de cette voie a plusieurs conséquences oncogéniques, notamment l'augmentation de la transcription de *MYC* et de la cycline D1 (inhibant l'apoptose), l'activation de *MITF* (facteur de transcription associé à la microphthalmie) et l'inhibition de l'expression de *p16INK4A*, favorisant ainsi l'immortalisation des mélanocytes et la mélanomagenèse (D'Mello *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2020).



### 1.3. Voie MAPK

La voie de signalisation MAPK régule la croissance, la survie et la migration cellulaire de manière physiologique en transmettant des signaux de la membrane cellulaire jusqu'au noyau par le biais de la phosphorylation des effecteurs. Cependant, dans de nombreux cancers, une activation pathologique de cette voie est fréquente. La voie MAPK est activée lorsque des facteurs de croissance se fixent au récepteur tyrosine kinase, provoquant son autophosphorylation et le recrutement de RAS. Une fois activé, RAS participe à une cascade de phosphorylation impliquant RAF, MEK et ERK. L'activation de ERK permet sa translocation dans le noyau, où elle active un certain nombre de facteurs de transcription importants pour la prolifération cellulaire. Certains composants de cette voie, tels que *NRAS* et *BRAF*, sont des proto-oncogènes qui sont activés par mutation ou amplification dans le mélanome. Dans plus de 80% des mélanomes, une activation anormale de la voie MAPK est observée (**Paluncic et al., 2016**).

#### 1.3.1. Famille RAF

Le système de signalisation RAF chez l'Homme est composé de trois isoformes de sérine/thréonine kinases, codées par les gènes *ARAF*, *BRAF* et *CRAF*. Ces kinases possèdent un domaine de liaison pour la protéine RAS. Leur activation nécessite d'abord l'interaction avec RAS, suivie du recrutement à la membrane et de la dimérisation, puis de phosphorylations et de déphosphorylations par des protéines kinases de la famille SRC, ainsi que d'autres kinases non spécifiées. Les protéines RAF agissent en amont de la cascade des kinases cytoplasmiques ; une fois activées, elles phosphorylent et activent MEK1 et MEK2, qui à leur tour phosphorylent et activent ERK1 et ERK2. Les cibles des protéines ERK peuvent induire l'augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire, la protection contre l'apoptose, le remodelage de la matrice extracellulaire et l'angiogenèse. Les mutations de *BRAF* sont fréquemment observées dans les mélanomes, mais les protéines *ARAF* et *CRAF* ne sont généralement pas mutées en raison de mécanismes d'activation plus complexes (**Sullivan et Flaherty, 2013**). Les mutations de *BRAF* ne sont pas exclusives au mélanome, car elles sont également présentes dans d'autres types de cancers (cancers colorectaux, cancers papillaires de la thyroïde, carcinomes ovariens séreux, etc.). La protéine BRAF est codée par le gène *BRAF* situé sur le chromosome 7q. Les protéines RAF partagent trois régions conservées : CR1 et CR2 dans la partie N-terminale, CR3 dans la partie C-terminale, qui contient le domaine kinase. Les mutations de *BRAF* sont principalement situées sur le segment activateur de l'exon 15, mais d'autres mutations sont également retrouvées sur l'exon 11, altérant les résidus glycine du domaine kinase. Ces mutations sont acquises, somatiques et non germinales (**Guo et al., 2021**).

La mutation la plus fréquente est une mutation ponctuelle localisée au niveau de l'exon 15, où la thymine (T) 1799 est transformée en adénine (A), substituant une valine (V) en acide glutamique (E) à la position 600 de la protéine (V600E) exprimée. Cette mutation est retrouvée dans la grande majorité des mélanomes présentant une forme mutée de *BRAF* (Davey *et al.*, 2021).

### 1.3.2. Famille RAS

La famille RAS est l'oncogène le plus fréquemment muté au cours des cancers humains (30% des tumeurs). Cette famille se compose de trois membres : le gène *N(Neuroblastoma)RAS*, localisé sur le chromosome 1, le gène *H(Harvey)RAS*, sur le chromosome 11, et *K(Kirsten)RAS* sur le chromosome 12. Parmi ces membres, KRAS est l'isoforme la plus fréquemment mutée au cours des cancers humains. Les protéines RAS sont des oncogènes codants pour des protéines G membranaires impliquées dans la transduction de signaux de croissance et de différenciation extracellulaire. Pour être recruté à la membrane, RAS doit être farnésylé par une farnésyl-transférase ou géranyl-géranylé par une géranyl-géranyl-transférase ; toutes deux effectuées sur le même résidu cystéine. Ces modifications post-traductionnelles sont importantes et représentent d'éventuelles cibles thérapeutiques (Sullivan et Flaherty, 2013). Une fois mutées, les protéines RAS sont bloquées sous une forme liée au GTP, sont alors activées de façon continue et stimulent les différentes voies effectrices, en particulier les voies RAF-MEK-ERK et PI3K. Lorsque N-RAS est muté, l'activation de ERK passe par C-RAF (ou RAF1) et non plus par B-R. Les mutations de RAS favorisent la prolifération tumorale, mais également l'invasion et les métastases. Les mutations sont retrouvées sur les codons 11, 12 et 13 de l'exon 1 et sur les codons 59 et 61 de l'exon 2. Plus de 80% des mutations *NRAS* surviennent sur le codon 61, et sont Q61R (CAA/CGA) et Q61K (CAA/AAA) (Guo *et al.*, 2021).

### 1.4. Voie PI3K

Cette voie de signalisation cellulaire qui régule la survie cellulaire et la prolifération est fréquemment activée dans le mélanome. Lorsqu'elle est activée par l'interaction avec des récepteurs de facteurs de croissance, la PI3K catalyse la phosphorylation du phosphatidylinositol (PI) et des phosphoinositides, générant principalement du phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3). Ensuite, AKT se lie à PIP3 et est recrutée à la membrane cellulaire, où elle est phosphorylée et activée par PDK1 et mTORC2. L'activation de AKT entraîne la transcription de nombreux gènes impliqués dans la prolifération, l'apoptose et la survie cellulaire (Sullivan et Flaherty, 2013).

AKT a une forte activité anti-apoptotique en inhibant des protéines pro-apoptotiques telles que BAD, caspase 9, MDM2 et les membres de la famille Forkhead. De plus, AKT active la prolifération cellulaire en inactivant p27 et en inhibant la glycogène synthase kinase 3 (GSK3). Elle active également le complexe mTORC1, qui phosphoryle et active les kinases S6 1 et 2, permettant ainsi l'augmentation de la synthèse protéique. PTEN, une lipide phosphatase, contrôle négativement la voie PI3K en déphosphorylant PIP3, ce qui contrôle AKT et la survie cellulaire, et joue donc un rôle de suppresseur de tumeur. L'activation de cette voie semble être corrélée avec le stade d'avancement tumoral, étant activée dans 17% des nævi, 49% des mélanomes primaires et 77% des mélanomes métastatiques. Après l'activation du récepteur de tyrosine kinase, la voie PI3K est activée et catalyse la conversion de phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3). PIP3 participe à l'activation de AKT. L'activation de AKT par phosphorylation entraîne l'activation et l'inhibition de plusieurs cibles, favorisant ainsi la croissance cellulaire, la prolifération et la survie par différents mécanismes (D'Mello *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2020).

### 1.5. Voie C-kit

Le gène *KIT* code pour un récepteur transmembranaire de type III à activité tyrosine kinase. Il est composé de cinq domaines distincts, comprenant un domaine extracellulaire glycosylé de liaison au ligand contenant cinq répétitions de type immunoglobuline (codées par les exons 1 à 9), un domaine transmembranaire hydrophobe (codé par l'exon 10), et une partie intracellulaire constituée d'un domaine juxta-membranaire (codé par l'exon 11) et de deux domaines intracellulaires tyrosine kinase (codés par les exons 12 à 21). L'activation du gène *Kit* est importante dans le développement de nombreuses cellules, y compris 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 dérivés des mélanoblastes, qui migrent de la crête neurale à l'épiderme et aux follicules pileux. Cette migration est favorisée par le complexe C-kit-SCF. Une mutation inactivatrice de ces derniers est accompagnée par l'apparition de lésions dépigmentées, soulignant ainsi le rôle critique du C-kit dans le développement des mélanocytes, ainsi que dans la survie et la prolifération des mélanocytes pigmentés matures (D'Mello *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2020). Des études récentes ont démontré que la perte d'expression du C-kit était observée dans les mélanomes localisés ainsi que dans les mélanomes métastatiques, avec 70% de la lignée mélanocytaire perdant l'expression du C-kit. Elle est présente essentiellement les mélanomes acrolentigineux, les mélanomes des muqueuses et les mélanomes développés avec une exposition solaire chronique (Guo *et al.*, 2021).

### 1.6. Voie CDKN2A/p16 et p14/ARF

Le gène majeur associé au mélanome est *CDKN2A / p16*, qui est un inhibiteur de la kinase cycline-2A et est situé sur le chromosome 9p21. Ce gène a plusieurs noms (*MTS1*, *INK4* et *MLM*) et est communément appelé par le nom de sa protéine p16. La protéine CDKN2A contrôle le passage des cellules à travers le cycle cellulaire et fournit un mécanisme pour maintenir les cellules endommagées au point de contrôle G1/S afin de permettre la réparation des lésions de l'ADN avant la réplication cellulaire. La perte de fonction de ce gène suppresseur de tumeur est une étape critique dans la carcinogenèse de nombreuses tumeurs (**D'Mello *et al.*, 2016**). *CDKN2A* code pour deux protéines, p16INK4a et p14ARF, inhibiteurs de la sénescence cellulaire. L'échappement aux mécanismes de contrôle du cycle cellulaire est essentiel pour la progression tumorale. Dans une cellule normale, la prolifération est contrôlée par des Kinases Dépendantes de Cyclines (CDKs), activées par des kinases et inhibées par des protéines telles que p16INK4a et p21. La progression du cycle cellulaire survient avec la phosphorylation inactivant pRb. L'inactivation de pRb empêche son interaction avec le facteur de transcription E2F, permettant ainsi à la forme libre d'E2F de se lier à l'ADN au niveau des promoteurs des gènes nécessaires à l'entrée en phase S. La voie pRb est donc fondamentale pour assurer le contrôle du cycle cellulaire (**Yang *et al.*, 2020**).

La protéine p16INK4a, produite à partir du locus *CDKN2A*, est un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6, et empêche l'entrée en phase S en maintenant l'état non phosphorylé de pRb. Le locus *CDKN2A* est fréquemment affecté dans les mélanomes, entraînant une inactivation de p16INK4a et la prolifération. Des mutations dans les gènes *CDK4* et *RBI* ont également été retrouvées, bien que plus rares. Le locus *CDKN2A* code également pour la protéine p14ARF qui active le médiateur de sénescence p53, via l'inactivation de MDM2. La protéine p53 agit via l'inhibiteur de cycle cellulaire p21CIP1. Cependant, TP53 n'est que peu fréquemment muté dans les mélanomes, ce qui peut s'expliquer par la mutation fréquente du locus *CDKN2A*, entraînant l'inhibition de p14ARF et donc celle de p53. pRb contrôle le point de restriction G1/S. CDK2/4/6 phosphorylent Rb, dissocient E2F permettant la progression du cycle cellulaire. *CDKN2A* code pour P16INK4A et P14ARF. P14ARF inhibe MDM2, prévenant ainsi la dégradation de p53 par le protéasome. P16INK4A inhibe le complexe cycline D1/CDK4,6, maintenant la liaison Rb-E2F ce qui bloque le cycle en phase G1 (**Toussi *et al.*, 2020**).

## 2. Altérations génétiques impliquées dans la mélanomagenèse

Le mélanome contient de multiples altérations génétiques qui ont été étudiées et largement décrites dans la littérature. Ils activent plusieurs voies de signalisation au niveau cellulaire, conduisant à une prolifération incontrôlée des cellules tumorales (**Yang *et al.*, 2020**).

## 2.1. Mutations

Plusieurs mutations somatiques ont été découvertes dans le mélanome, ouvrant ainsi des perspectives d'avenir pour des cibles thérapeutiques potentielles. La base de données ACG) décrit et divise les patients atteints de mélanome en quatre groupes distincts en fonction des gènes qui sont principalement mutés dans les tumeurs. Les trois premiers groupes portaient des mutations dans les gènes *BRAF*, *RAS* ou *NFI*. Ces mutations induisent une activation constitutive de la voie MAP kinase, voie majeure de prolifération. Le quatrième groupe comprenait des patients qui ne portaient aucune des trois mutations précédentes (Newell *et al.*, 2022).

### 2.1.1. Mutations *BRAF*

*BRAF* est une kinase de la voie MAPK. Il s'agit d'une voie majeure du cycle cellulaire qui inclut l'activation de MEK et ERK, et *BRAF* est donc un proto-oncogène. Ses mutations sont présentes dans 40 à 50% des mélanomes métastatiques. C'est un activateur conduisant à une activation soutenue de la kinase. La mutation la plus courante est la V600E. Le domaine kinase de la protéine mutante reste actif, activant ainsi la voie MAPK en aval. Cela signifie que l'activation de la prolifération et de la survie cellulaire sont essentielles à la croissance et à la progression de la tumeur (Hayward *et al.*, 2017 ; Newell *et al.*, 2022).

### 2.1.2. Mutations *NRAS*

La deuxième mutation la plus courante trouvée dans le mélanome cutané est la mutation *NRAS*. Elle est présente dans 20% des cas et se localise essentiellement sur la glutamine 61 (Q61). Les protéines RAS font partie d'une famille de petites protéines G possédant une activité GTPase intrinsèque et sont situées en amont de *BRAF* dans la voie MAPK. Les mutations *NRAS* modifient l'hydrolyse du GTP, rendant la protéine constitutivement active. Les mutations *BRAF* et *NRAS* s'excluent mutuellement et suffisent à activer la voie MAPK (Hayward *et al.*, 2017).

### 2.1.3. Mutations *NFI*

Le gène *NFI* est suppresseur de tumeur codant pour la neurofibromine. Ce dernier régule la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire grâce à des protéines telles que Ras et l'adénylyl cyclase. La neurofibromine régule également la mélanogenèse dans les mélanocytes. Lorsque la neurofibromine est inactivée, la synthèse de mélanine augmente. Cela explique pourquoi les patients atteints de neurofibromatose de type 1 développent une pigmentation cutanée anormale, comme des taches café au lait. Les mélanomes mutés par *NFI* sont plus fréquents chez les patients âgés. Ces altérations de *NFI* sont présentes dans 4% des mélanomes cutanés (Newell *et al.*, 2022).

#### 2.1.4. Autres mutations

Les mélanomes du groupe 4 sont hétérogènes et se caractérisent par l'absence des 3 mutations décrites précédemment. Ce groupe est appelé triple *WT* ou triple négatif (Hayward *et al.*, 2017).

- **Mutations *C-KIT*** : *C-KIT* ou CD117 est un récepteur de tyrosine kinase qui joue un rôle dans la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire. Il est codé par un proto-oncogène dont les mutations activatrices sont responsables d'une prolifération cellulaire incontrôlée une activité tyrosine kinase constitutive. Le gène *C-KIT* est muté dans 1 à 3% des mélanomes métastatiques, plus communément les mélanomes muqueux et acrolentigineux. Les mutations *C-KIT* sont associées à un âge plus avancé au moment du diagnostic (> 60 ans). Les mélanomes mutants *C-KIT* peuvent être moins susceptibles de métastaser.
- **Mutations de *MEK*** : ces mutations sont rarement trouvées. Ceux-ci permettent à la kinase d'acquérir une fonction, conduisant à l'activation d'ERK.
- **Mutations de *PTEN*** : *PTEN* est un gène suppresseur de tumeur. La stimulation de la voie de signalisation PI3K se produit dans 30 à 60% des mélanomes après perte de fonction de la protéine *PTEN*. Cette dernière semble être la cible somatique la plus courante de cette voie de signalisation. La délétion du *PTEN* est associée aux mutations *BRAF* (positivement corrélée) et non aux mutations *NRAS* (mutuellement exclusives).
- **Autres** : l'amplification des régulateurs du cycle cellulaire (*CDK4* et *cycline D1*), mutations de *HDM2*, protéine impliquée dans la régulation de p53, et une expression accrue du gène anti-apoptotique *BCL2* ont également été rapportées (Newell *et al.*, 2022).

#### 2.2. Modifications épigénétiques

Plusieurs études ont appuyé le rôle des miARN dans la mélanomagenèse et sont dérégulés dans le mélanome. Un miARN peut influencer différents éléments du cancer en ciblant un gène engagé dans plusieurs fonctions biologiques, ou en contrôlant des cibles variées impliquées dans différentes voies de la cancérogenèse. Le système des miARN peut aussi être redondant en permettant la régulation d'une même cible par des miARN distincts afin d'affiner la régulation d'un gène important dans le mélanocyte, ce qui est le cas de *MITF* régulé par les miR-137, -340, -182 et -148 par exemple, ou en faisant intervenir la régulation d'une même voie biologique par plusieurs miARN afin de maximiser l'efficacité de répression par ces régulateurs. L'effet groupé de miARN est également impliqué dans la mélanomagenèse. Ainsi, le cluster miR-506-514, codant pour 7 miARN distincts, est surexprimé dans la plupart des tumeurs de patients atteints de mélanome comparée à des mélanocytes primaires. De plus, la surexpression de ce cluster induit la transformation maligne du mélanocyte (Abd-Allah *et al.*, 2023).

# Partie pratique

# Patients et méthodes



## 1. Cadre de l'étude

Nous avons réalisé entre le 28 février et le 15 avril 2024, une étude statistique, transversale, descriptive avec recrutement rétrospectif étalé sur une période de 5 ans, monocentrique au niveau du service de Dermatologie et d'Oncologie du CHU Benbadis Constantine sur des patients atteints de mélanome cutané.

## 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

### 2.1. Critères d'inclusion

- Tous les dossiers de patients atteints d'un mélanome cutané inscrits dans les registres de consultation et d'hospitalisation, confirmé par l'examen anatomo-pathologique, et enregistrés entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023,
- Tous les patients répondant au premier critère ayant un dossier clinique exploitable.

### 2.2. Critères d'exclusion

- Dossiers incomplets et/ou les dossiers ne comportant pas une confirmation anatomopathologique du diagnostic,
- La présence d'une autre forme clinique de cancer cutané (carcinomes basocellulaires ou carcinomes spinocellulaires), ou des mélanomes uvéaux, choroïdiens, muqueux ou oculaires,
- Les dossiers des décès.

## 3. Données collectées

Le recueil des données a été fait sur une fiche de renseignement (**annexe I**) établie à partir des informations collectées sur les registres archivés, les dossiers d'hospitalisation, ainsi que les dossiers cliniques enregistrés entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023. Ces données incluent les informations suivantes :

- **Caractéristiques socio-démographiques** : nom, prénom, âge, sexe, situation familiale (célibataire / mariée), région, profession, ainsi que le motif de consultation.
- **Caractéristiques cliniques** : phototype, antécédent de nævus multiples ou de mélanome, exposition au rayonnement du soleil, durée d'évolution, signes fonctionnels,
- **Caractéristiques macroscopiques** : localisation anatomique de la tumeur, saignement, type et coloration de la lésion, type de prélèvement, tumeur principale.
- **Caractéristiques microscopiques** : type cutané, invasion des structures de voisinage.

- **Critères histo-pronostiques** : type histologique, ulcération, taille, épaisseur de la tumeur (niveau de Breslow), niveau d'invasion Clark, atteinte ganglionnaire, adénopathies et métastases, classification TNM, l'index mitotique.
- **Caractéristiques immunohistochimiques** : AC anti-PS100, AC anti-HMB45, vimentine.
- **Caractéristiques thérapeutiques** : chirurgie d'exérèse, curage ganglionnaire, chimiothérapie, amputation, etc.
- **Caractéristiques moléculaires** : recherche des mutations *RAS*, des mutations *BRAF*.

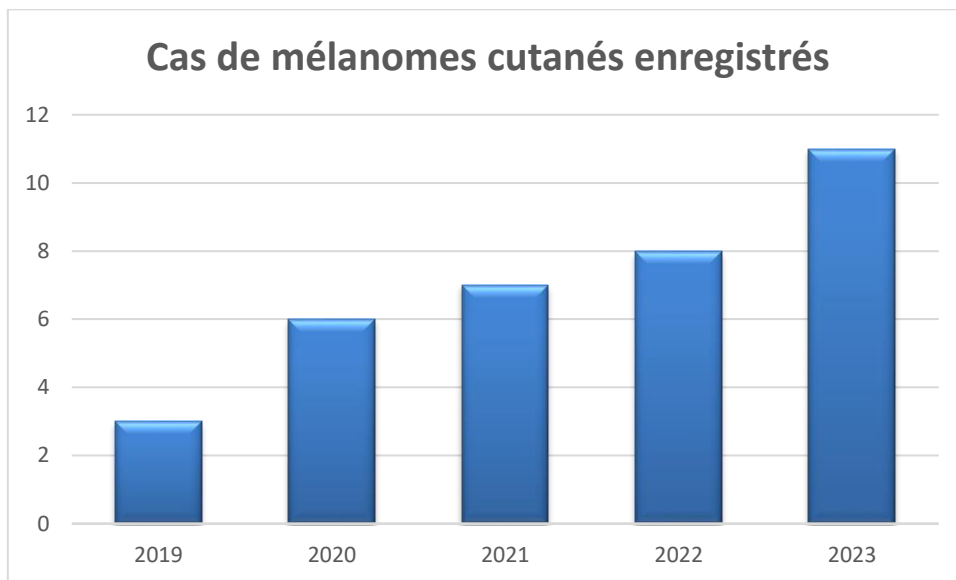
#### 4. Exploitation des données (analyse statistique)

Les données collectées ont été anonymisées, puis analysées statistiquement. Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, minimum et maximum, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Les données ont été traitées et analysées statistiquement avec le logiciel « Excel » Microsoft Office® 2019. La comparaison des données a été faite en utilisant le test de Pearson disponible en ligne sur le site <https://www.anastats.fr/>.

**Résultats  
et  
discussion**

## 1. Contexte de l'étude

Entre le 01/01/2019 et le 31/12/2023, 35 cas de mélanomes cutanés ont été recensés et colligés au niveau des services de dermatologie et d'oncologie du CHU Benbadis Constantine. Les cas enregistrés chaque année sont répartis comme illustré dans la figure ci-après (**figure 08**).



**Figure 08** : répartition en fonction de l'année de l'enregistrement.

Selon l'année, il y avait 03 cas de mélanome cutané en 2019, 06 cas en 2020, 07 cas en 2021, 08 cas en 2022 et 11 cas en 2023. Ces données indiquent une recrudescence apparente du nombre de cas de mélanomes cutanés à partir de 2019. Néanmoins, cette tendance à la hausse du nombre de cas pourrait être due à un biais statistique, et ne reflète en rien l'incidence de cette pathologie cancéreuse dans la région.

Selon les données de l'OMS, le mélanome cutané représente une proportion entre 2 et 3% de l'ensemble des cancers, se plaçant ainsi au 8<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6<sup>ème</sup> rang chez la femme (**Davey et al., 2021**). En France, les derniers chiffres indiquent que le mélanome cutané est le premier des cancers en termes d'augmentation de fréquence. En effet, chez l'homme, le nombre de cas incidents de mélanome cutané a été multiplié par 5 (+371%) entre 1990 et 2018. Chez la femme, il a été multiplié par 3 (+189%) entre 1990 et 2018. Cette forte augmentation d'incidence parmi tous les cancers est constatée dans de nombreux pays et dans différentes ethnies (**Forsea, 2020**).

Dans pratiquement tous les pays occidentaux, la fréquence des mélanomes est multipliée par deux tous les dix ans depuis 50 ans. Cette très forte recrudescence a alerté les systèmes de santé et a conduit à la mise en place de campagnes de prévention et de sensibilisation régulières et de grande envergure, particulièrement pour alerter le grand public aux dangers inhérents à l'exposition aux rayons du solaire. Ces efforts de prévention ont payé et un petit ralentissement de cette croissance entre 2005 et 2012 (2,9% et 1,7% par an, respectivement, chez l'homme et chez la femme) a été constatée (**Forsea, 2020**).

L'incidence du mélanome, à l'échelle planétaire, est très variable en fonction de la latitude qui conditionne le taux d'exposition au soleil et des caractéristiques ethniques des populations. Cette incidence atteint des sommets, jusqu'à 60 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an, chez les blancs dans certaines régions d'Australie, alors qu'elle est très faible dans les pays où les sujets sont noirs ou asiatiques : 0,4 cas en Afrique Noire, 0,4 cas en Asie, 11 cas en Europe (19 Europe de l'Ouest, 5 en Europe de l'Est et au Centre), 13 cas en Amérique de Nord, et 34 cas en Australie et Nouvelle-Zélande. Les pays avec le plus grand nombre de nouveaux cas sont de loin la Nouvelle-Zélande (35,1 nouveaux cas pour 100 000 personnes chez les hommes et 32.8 chez les femmes en 2000-2002), suivie par l'Australie et les États-Unis (**Sung et al., 2021 ; Arnold et al., 2022**).

En Afrique, malgré un ensoleillement intense, les pays enregistrent des taux faibles. Ainsi, en Afrique du Sud la fréquence du mélanome varie entre 0,5 et 1,8 cas pour 100 000 habitants par an. Ceci est fort probablement dû au phototype foncé de leurs populations. Au Maroc, un taux annuel moyen de 4,33 cas. Une autre étude effectuée au CHU de Rabat entre l'année 1994 et 2005 rapporte un taux annuel moyen de 2,5 cas par an avec une nette augmentation de l'incidence du mélanome au cours de ces années (**Sung et al., 2021**).

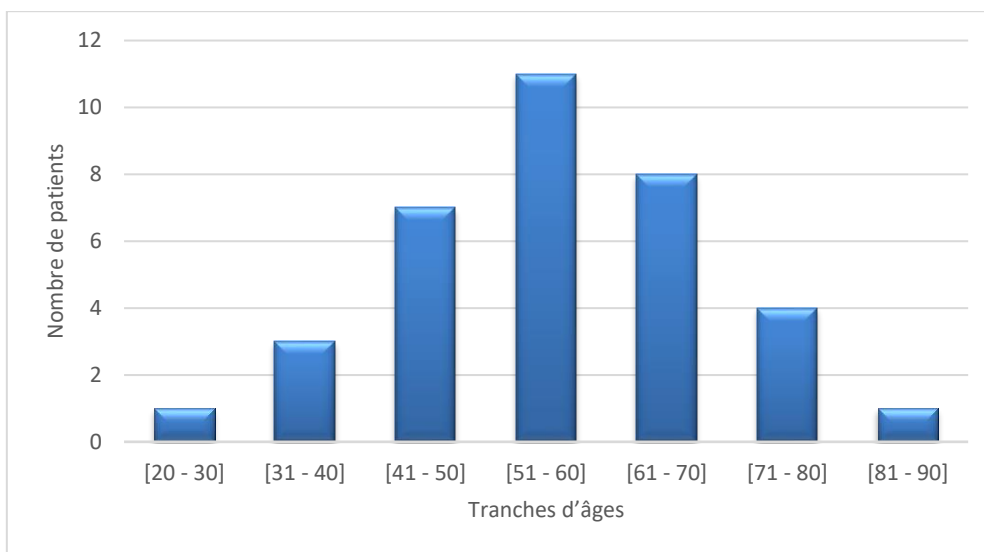
En Algérie, et en raison de sa faible incidence, les caractéristiques épidémiologiques restent assez méconnues. En effet, le cancer de la peau reste l'un des cancers les moins connus chez nous. Pour preuve, les effets indésirables d'une exposition prolongée au soleil ne sont toujours pas « pris au sérieux » par la population algérienne. Chaque année, les structures hospitalières en Algérie enregistrent entre 5 et 10 nouveaux cas de mélanomes. Les données du registre des tumeurs du centre anticancéreux Pierre-et-Marie-Curie (CPMC) révèlent 1 005 cas de cancer de la peau parmi le nombre total des cancers diagnostiqués, qui s'élève à plus de 30 000 cas enregistrés chaque année à l'échelle nationale. Cette évolution de l'incidence des mélanomes cutanés en Algérie peut être expliquée par au nouveau mode de vie des Algériens « à l'occidentale » en ce qui concerne les habitudes liées à l'exposition solaire (**Raiah et al., 2022**).

Le nombre peu élevé des cas de mélanome dans le service de Dermatologie et d'Oncologie du CHU Benbadis Constantine pourrait être dû au fait que les patients étaient vus tardivement à un stade de lésions ulcéro-bourgeonnantes avec des métastases, et alors directement orientés dans le service de chirurgie pour une prise en charge chirurgicale qui paraissait évidente, ainsi qu'au niveau du Centre Anti-Cancer (CAC) pour débiter un traitement chimiothérapeutique.

## 2. Âge

La moyenne d'âge était de 56,97 ans ( $\pm$  13,50), le plus jeune patient avait 28 ans, le plus âgé 88 ans. Dans notre étude, sept tranches d'âges ont été définies par intervalle de 10 ans, les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous (**figure 09**).

	[20 - 30]	[31 - 40]	[41 - 50]	[51 - 60]	[61 - 70]	[71 - 80]	[81 - 90]
N	1	3	7	11	8	4	1
%	2,86	8,57	20,00	31,43	22,86	11,43	2,86



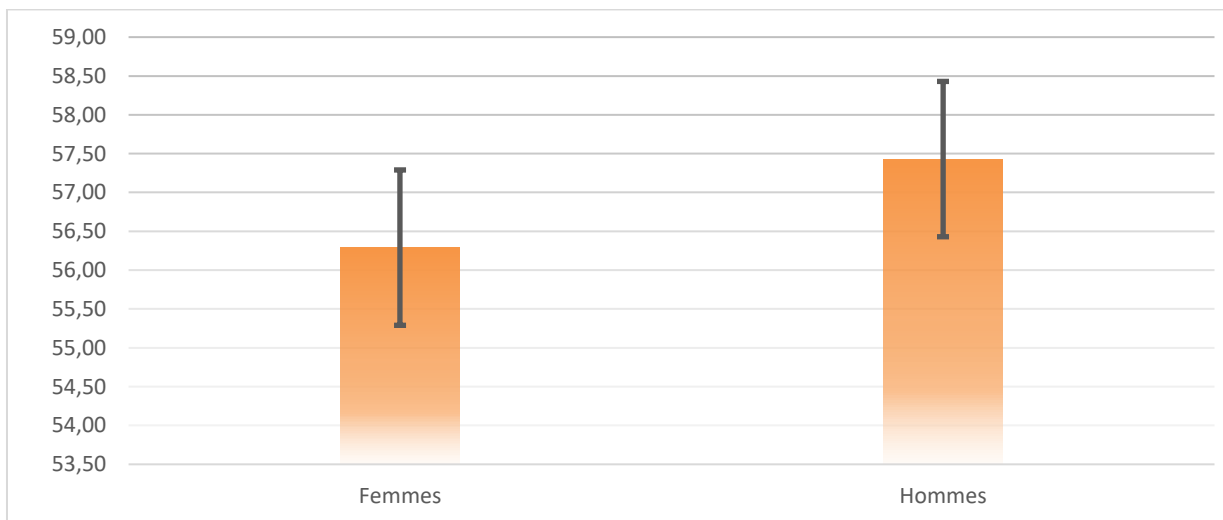
**Figure 09** : répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que la fréquence de survenue du mélanome cutané augmente graduellement avec l'âge, de façon nettement plus marquée à partir de 40 ans, avec trois pics de fréquence pour les tranches d'âges [41 à 50], [51 à 60] et [61 à 70], avec respectivement 7 (20%), 11 (31,43%) et 08 (22,86%) des cas. Nous avons constaté, dans notre cohorte que 31 patients (88,57%) étaient âgés de plus de 40 ans, et uniquement un de nos patients (2,86%) était âgés de plus de 80 ans.

Dans notre série, il y avait peu de différences notables entre l'âge moyen des femmes et des hommes. En effet, pour les femmes qui étaient au nombre de 14 dans notre série, la moyenne d'âge était de 56,29 ans ( $\pm 14,39$ ), la plus jeune patiente avait 28 ans, la plus âgée 77 ans. Par contre, pour les hommes, qui étaient au nombre de 21, la moyenne d'âge était de 57,43 ans ( $\pm 13,21$ ), le plus jeune avait 35 ans, et le plus âgé 88 ans.

La comparaison des moyennes d'âge entre hommes et femmes atteints de mélanome cutané, et inclus dans notre série a indiqué que la différence observée est statistiquement non significative. En effet, en utilisant le test statistique ANOVA, nous avons obtenu une valeur de  $p = 0,8107$ , supérieure au seuil de significativité fixé à 0,05 (**figure 10**).

Groupe	Moyenne	Écart-type	N	Total	SC intra	SC inter	Intervalle 95
Femmes	56,29	14,39	14	788,06	2691,94	44359,90	8,31
Hommes	57,43	13,21	21	1206,03	3490,08	69262,30	6,01
<b> Total </b>			35	1994,09	6182,02	113622,20	<b> <math>p = 0,8107</math> </b>
						113611,28	



**Figure 10** : comparaison de la moyenne d'âge entre les deux sexes.

La survenue de ce type de cancer est généralement tardive. En effet, près de 75% des nouveaux cas estimés sont diagnostiqués au-delà de 49 ans et seulement 27% entre 15 et 49 ans. Le mélanome reste à l'heure actuelle un cancer exceptionnel chez l'enfant et rare avant 20 ans (sauf pour sa forme ophtalmologique) (**Carr et al., 2020**). Le mélanome cutané est une tumeur extrêmement rare en pédiatrie et sa fréquence augmente avec l'âge. Certaines formes cliniques pédiatriques surviennent sur un terrain particulier (nævus congénital, *Xeroderma pigmentosum*) où peuvent avoir un aspect inhabituel (lésions achromiques ou nodulaires) (**Rousi, 2022**).

Nos résultats sont en accord avec ceux de l'INCa (France) qui situe l'âge moyen au diagnostic à 56 ans (56,97 ans dans notre série). Cet âge rapporté par l'INCa était respectivement de 66 ans chez l'homme et de 60 ans chez la femme, ce qui est en contradiction avec ce que nous avons trouvé (56,29 ans pour les femmes et 57,43 ans pour les hommes). Même si nos résultats rapportent un âge de survenue plus précoce chez les femmes par rapport aux hommes, l'écart n'est pas aussi marqué que ce qui est rapporté dans les populations européennes. En effet, cet écart dépasse pratiquement toujours les 5 ans (**Sung et al., 2021 ; Arnold et al., 2022**).

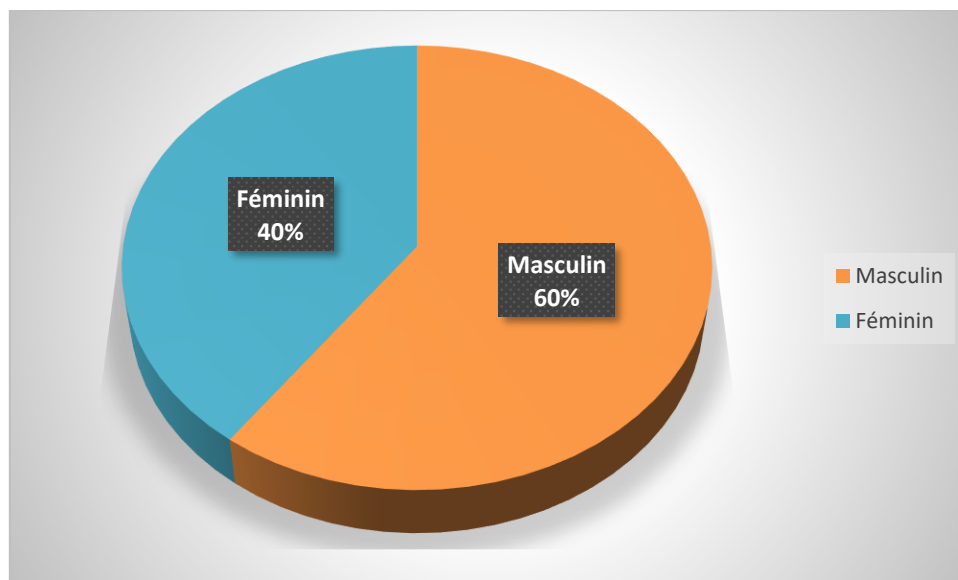
Le pic d'incidence du mélanome cutané se situe généralement entre 40 et 50 ans. Cela ne doit nous faire perdre de vue que le mélanome survient à tout âge et c'est le cancer le plus fréquent de l'adulte jeune entre 25 et 50 ans dans la zone occidentale. Néanmoins, il reste exceptionnel avant l'âge de 20 ans (**Rousi, 2022**). De plus, plusieurs auteurs africains rapportaient un âge moyen au-delà de 50 ans voire 60 ans (**Kobangué et al., 2013**). Dans notre série, la tranche d'âge la plus représentée était celle des [51 à 60] ans avec 31,43%, suivie par celles des [61 à 70] avec 22,86%, et celle des [41 à 50] avec 20% des cas. Un taux 68,57% des patients avaient plus de 50 ans lorsque le diagnostic du mélanome cutané a été posé. Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude publiée au Mali par **Diawara, 2008**, qui a démontré que le risque de mélanome cutané augmente entre 51 et 60 ans, et divergent avec ceux obtenus au Maroc, où il a constaté que la tranche d'âge la plus concernée est comprise entre 60 et 69 ans (**Baaziz, 2021**). Paradoxalement, dans l'étude statistique la plus récente, à notre connaissance, sur le mélanome en Algérie, et qui a été menée précisément dans la ville de Tlemcen, **Melab** a trouvé la tranche d'âge la plus touchée était entre 35 et 45 ans. Dans une autre étude algérienne récente menée par **Saidi et al., 2022** sur une cohorte de Constantine, il a été clairement démontré que la tranche d'âge la plus touchée était celle allant de 61 et 70 ans qui comptabilise plus de 40%, suivie de celle des 51 à 61 ans (20%). Cette hétérogénéité découle probablement d'un diagnostic tardif du mélanome chez les patients Algériens, la jeunesse relative de la population algérienne en comparaison avec les populations européennes et américaines, ainsi qu'un biais statistique probable dû à la faible taille de notre série, ne nous permettant pas de tirer des conclusions claires concernant ce paramètre pour les patients algériens atteints de mélanomes cutanés.

Il est à signaler aussi que l'âge du diagnostic peut être influencé par la nature des mélanomes en cause. Ainsi, les mélanomes acrolentigineux connus par leur survenue à un âge plus avancé et au retard du diagnostic (**Conforti et Zalaudek, 2021**).



### 3. Sexe

Dans notre cohorte, nous avons relevé la présence de 21 (60%) hommes et 14 (40%) femmes. Le sex-ratio H/F est de 1,5 ce qui illustre une nette prédominance masculine pour cette pathologie (**figure 11**).



**Figure 11** : répartition selon le sex-ratio.

Les études statistiques de par le monde rapportent souvent une prédominance masculine plus ou moins marquée du mélanome cutané, d'autres études mentionnent des taux similaires entre les deux sexes, alors que peu d'études ont relevé une légère prédominance féminine. La prédominance masculine a été expliquée par une plus grande tendance des hommes à être exposés aux rayonnements solaires de manière plus accrue, en rapport avec des professions à l'air libre, et sans utilisation de protections solaires, alors que la prédominance féminine a été argumentée par le recours excessif et répété des femmes au bronzage, à la plage ou dans des cabinets spécialisés, avec des protections parfois très minimalistes (**Forsea, 2020 ; Arnold, 2022**).

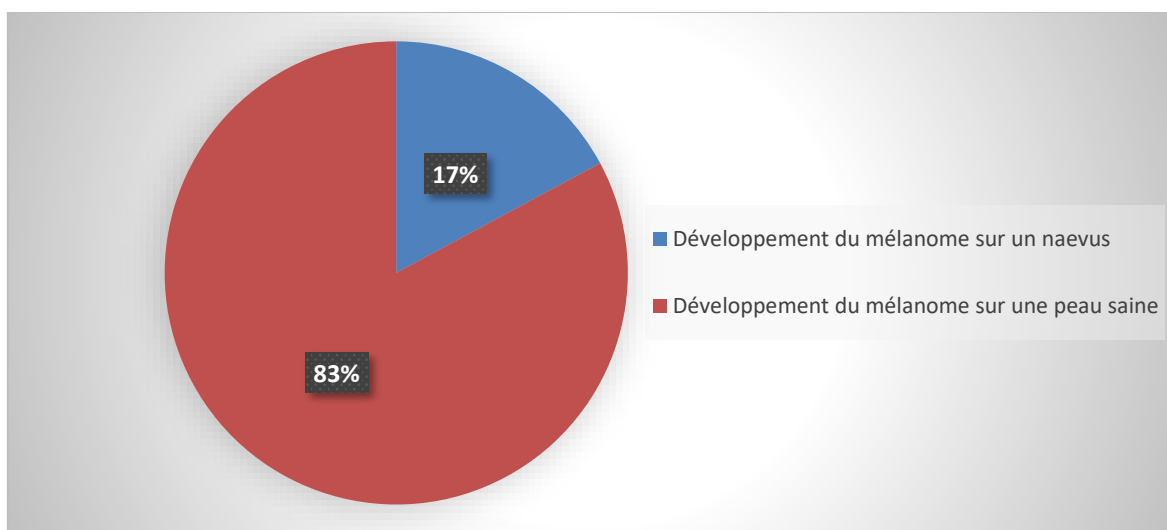
En Afrique, l'étude marocaine de **Baaziz, 2021** a trouvé que 55% des patients atteints de mélanome cutané sont des hommes, contre 45% de femmes, et avec un sex-ratio de 1,2. En Tunisie, une prédominance féminine a été rapportée par plusieurs auteurs, à l'instar de l'étude de **Tarak, et al., 2014** qui indique un sex-ratio (Hommes / Femmes) de 0,96. En Algérie, dans la wilaya de Tlemcen, **Melab, 2023** ont mentionné un sex-ratio de 1,57, alors que ceux de **Saidi et al., 2022** sont pratiquement identiques aux nôtres.

Il est à préciser aussi que dans le cas du mélanome cutané, les femmes ont tendance à présenter un meilleur pronostic que les hommes. Cela pourrait être dû au fait que les femmes sont plus souvent atteintes de mélanomes aux bras ou aux jambes, tandis que les hommes sont souvent atteints de mélanomes au tronc, à la tête ou au cou (Ogata *et al.*, 2021).

L'influence des hormones sur le mélanome cutané est connue depuis longtemps suite au constat récurrent d'une poussée évolutive qu'entraîne une grossesse sur cette pathologie. Néanmoins, aucune association entre l'usage de contraceptifs oraux et l'augmentation du risque de survenue du mélanome n'a été constatée (Bellenghi *et al.*, 2020). La considération du mélanome comme tumeur endocrine a été affirmée par les dosages des récepteurs hormonaux. En effet, environ la moitié des mélanomes cutanés expriment des récepteurs cytosoliques d'œstrogènes et de progestérones. La présence de ces récepteurs hormonaux est considérée comme un facteur de bon pronostic dont l'impact est assez minime (Caini *et al.*, 2021). D'un autre côté, de nombreuses études ont clairement démontré que le pronostic de la maladie est bien meilleur chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, selon D'Ecclesiis *et al.*, 2021, le sexe féminin, à égalité d'indice de Breslow, d'âge et de localisation est associé à un meilleur pronostic, et paraît avoir un poids pronostique indépendant des autres facteurs.

#### 4. Développement du mélanome sur une peau saine

Dans notre série, nous avons relevé le développement d'un mélanome cutané sur un naevus préexistant pour 06 (17,14%), alors que pour 29 (82,86%) le mélanome s'est développé sur une peau saine (figure 12).



**Figure 12 :** répartition selon le développement du mélanome sur peau saine ou naevus.

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui rapporte que le mélanome survient le plus souvent sur une peau saine, dans 80% des cas, et apparaît alors sous la forme d'une tache pigmentée semblable à un grain de beauté. Il peut aussi se développer par dégénérescence d'un grain de beauté préexistant (dans 20% des cas) (Siegel *et al.*, 2018). Néanmoins, l'insuffisance des approches pour estimer la fréquence des mélanomes survenant sur un nævus explique que, selon les études, cette proportion varie de 5 à 70%, car les types de nævus qui sont susceptibles d'évoluer en mélanome sont les nævus congénitaux de grande taille, ainsi que les nævi dysplasiques. Néanmoins, ces deux types de nævus sont très rares et n'expliquent donc que très peu de mélanomes cutanés (Dzwierzynski, 2021).

Par contre, le danger de transformation maligne des petits nævi dits « communs » est quasi nul, ils ne représentent pas donc un signal à l'excision. Ces nævus apparaissent et croissent pendant les trente premières années de la vie. À l'âge adulte, un sujet à peau clair en possède habituellement jusqu'à plusieurs dizaines (Conforti et Zalaudek, 2021).

Les nævus congénitaux géants dont la taille dépasse les 20 cm peuvent se localiser une grande partie du corps avec une tendance à la distribution métamérique et plus souvent dorsale. Graduellement leur surface peut changer et devenir irrégulière avec une hypertrichose et une pigmentation foncée plus ou moins homogène. Ils sont scrutés comme étant des avant-coureurs potentiels de mélanome avec un risque de dégénérescence qui se situe entre 5 et 20%. Cette transformation survient avant l'âge de la puberté, plus spécialement chez l'enfant de moins de 5 ans (60%), néanmoins le risque persiste à tout âge. Une étude rétrospective de sujets atteints de ces nævus congénitaux suivis au travers des registres de cancérologie de Scandinavie a conclu que le risque de transformation maligne peut être évalué à 4%, cette menace est considérée comme élevée et engendre une forte justification à l'excision chirurgicale prophylactique de ces lésions potentiellement cancéreuses. Cependant, il n'est pas démontré en revanche que les nævus congénitaux inférieurs à 20 cm aient un risque élevé de cancérisation, mais il pose le problème de vigilance vu leur surface irrégulière (Cristol *et al.*, 2023).

Le nævus dysplasique, caractérisé par la présence de nævus cliniquement atypique avec bord irrégulier et/ou asymétrique, une hétérochromie souvent pondérée, d'un diamètre de plus de 6 mm, et d'un aspect papuleux central, fréquemment multiple, et des anomalies histologiques telles des dysplasies modérées des mélanocytes.

L'existence de ces nævus atypiques est reliée à une élévation du risque de mélanome, et que ce risque est d'autant plus haut qu'il est adjoint à un contexte familial de mélanome, de nævus atypique et/ ou d'antécédents personnel ou familial de mélanome. En effet, le risque d'apparition de mélanome cutané pour les sujets porteurs d'un nævus atypique sans antécédents familiaux de mélanome est multiplié par 80, si ces mêmes personnes ont des antécédents familiaux de mélanome, le risque est alors multiplié par 100 voire 400 (Conforti et Zalaudek, 2021 ; Dzwierzynski, 2021). La présence de nævus atypique doit être scrutée comme un facteur de risque de développer un mélanome sur l'ensemble du corps et pas seulement à partir des nævus atypiques. Subséquemment, il est indispensable de garantir une vigilance régulière clinique et vraisemblablement dermatoscopique des nævus atypiques. Ces lésions ne seront excisées qu'en cas de suspicion de lésion maligne (Boccaro, 2024).

### 5. Indice de Breslow

L'indice utilisé dans l'évaluation histologique du pronostic d'un mélanome et fondé sur la mensuration, à l'aide d'un oculaire micrométrique, de l'épaisseur de la tumeur de la couche granuleuse de l'épiderme à la partie profonde de la tumeur. Dans notre série, l'épaisseur de la tumeur était inférieure ou égale à 1 mm pour un des patients (2,86%), comprise entre 1,1 et 2 mm pour deux patients (5,71%), comprise entre 2 et 4 mm pour 6 patients (17,14%), et supérieure ou égale à 4 mm pour 10 patients (28,57%). Il est à signaler que pour 45,71% (16 cas), la valeur de l'Indice de Breslow n'a pas été précisée.

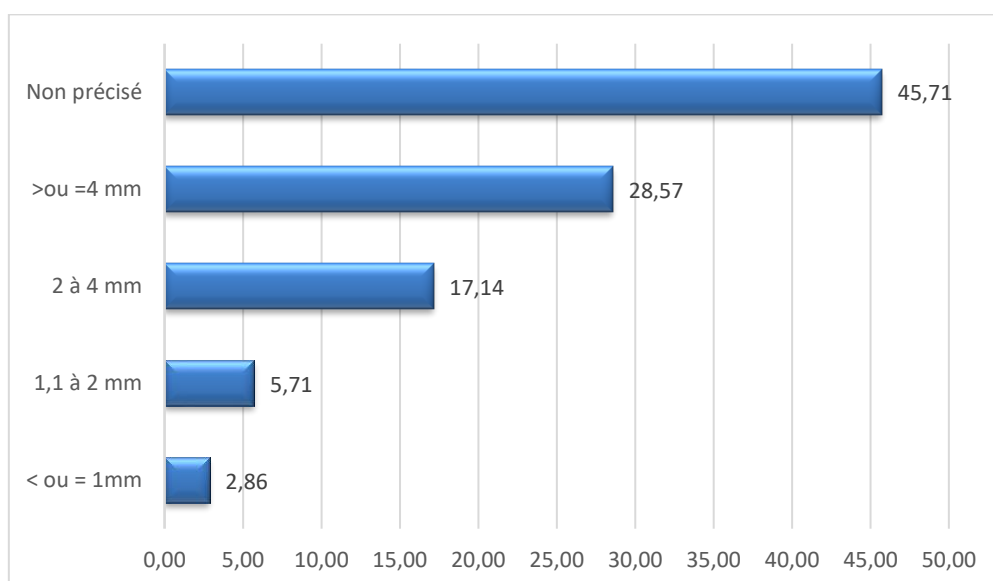
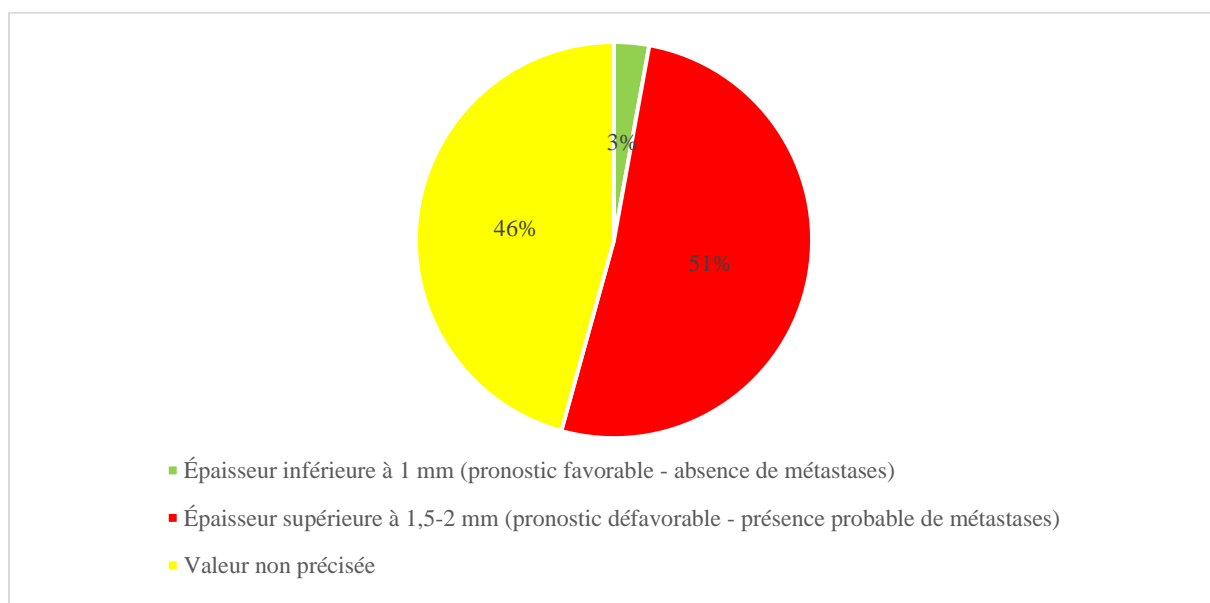


Figure 13 : répartition selon l'indice de Breslow.

L'épaisseur tumorale mesurée en mm (indice de Breslow) et la présence ou l'absence d'ulcération sont toujours les facteurs pronostiques les plus importants dans la prédiction de la survie des patients. L'épaisseur tumorale est mesurée objectivement en utilisant un micromètre depuis le sommet de la couche granuleuse jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde en évitant de mesurer au niveau des annexes. Si la tumeur est ulcérée, la mesure débute depuis le fond de l'ulcère. Cet indice cumule en fait une multitude d'événements biologiques distincts responsables de l'agressivité tumorale. Le pronostic de la tumeur reste favorable si l'indice de Breslow ne dépasse pas 0,75 mm, mais la survenue de métastases est quasiment certaine s'il est supérieur à 1,5 à 2 mm (**Secinti et al., 2021**). Dans notre série, l'épaisseur de la tumeur était inférieure ou égale à 1 mm pour un des patients (2,86%), et supérieure à 1,5 mm pour 24 patients (68,57%). Pour rappel, et pour 45,71% (16 cas), la valeur de l'Indice de Breslow qui est très importante pour déterminer le pronostic n'a pas été précisée (**figure 14**).



**Figure 14** : répartition selon la valeur pronostic de l'Indice de Breslow.

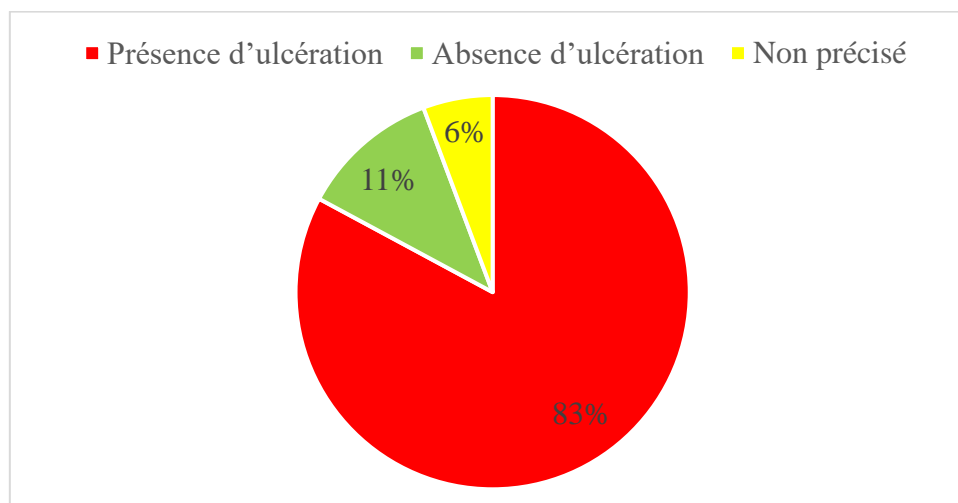
Dans une cohorte aux États-Unis ayant étudié tous les types de mélanomes entre 1988 et 2006, 153124 cas mélanomes cutanés ont été recensés. L'indice de Breslow était  $\leq 1$  mm chez 70% et  $> 4$  mm chez 5% seulement (**Criscione et al., 2010**). Une étude réalisée en Algérie par **Melab, 2023**, rapporte que l'épaisseur tumorale selon Breslow était supérieure à 4 mm dans 44% des cas de mélanome cutané et dans 33% des cas elle était entre 2 et 4 mm. Dans une étude menée en 2018 au Maroc par **Benahmed, 2023**, l'indice de Breslow moyen était de 4,33 mm.

L'étude de **Bouskoul, 2009**, a bien montré que l'indice de Breslow n'a été précisé que dans 41 cas. Ainsi, il était supérieur à 4 mm dans 35 cas soit 59%. Dans une étude tunisienne conduite par **Kouki et al., 2023**, l'indice de Breslow moyen était de 6,9 mm, et > 4mm dans 41% des cas. Dans un autre travail de recherche mené en France à la Réunion, l'indice de Breslow était < 1 mm dans 73,5% des cas (50 patients), alors qu'il était > 1 mm dans 26,5% (18 cas) (**Warocquier, 2016**).

Dans notre série, l'indice de Breslow était supérieur à 4 mm dans 28,57% des cas de mélanomes cutanés. Ce taux est considéré comme étant élevé si on le compare aux résultats rapportés dans les pays occidentaux et qui rapportent une faible épaisseur des tumeurs au moment du diagnostic (**Licata et al., 2021**). En dépit du fait que la valeur de l'Indice de Breslow qui est très importante pour déterminer le pronostic n'a pas été précisée pour 16 de nos patients, la valeur élevée de l'indice de Breslow que nous avons relevé parmi nos 19 autres patients témoigne d'un retard du diagnostic, ainsi que les conséquences qui peuvent en découler pour la prise en charge de cette pathologie.

### 6. Ulcération

L'ulcération est une dégradation visible à l'œil nu de la peau au-dessus du mélanome. Les mélanomes avec ulcération sont plus graves, car ils ont un plus grand risque de propagation, ils sont donc stratifiés plus haut que les tumeurs sans ulcération. Dans notre série, 82,86% (29 cas) présentent une ulcération, alors que chez 11,43% (4 cas) cette détérioration de la peau n'a pas été relevée. Il est à signaler que pour 2 cas (5,71%), ce paramètre n'a pas été précisé (**figure 15**).



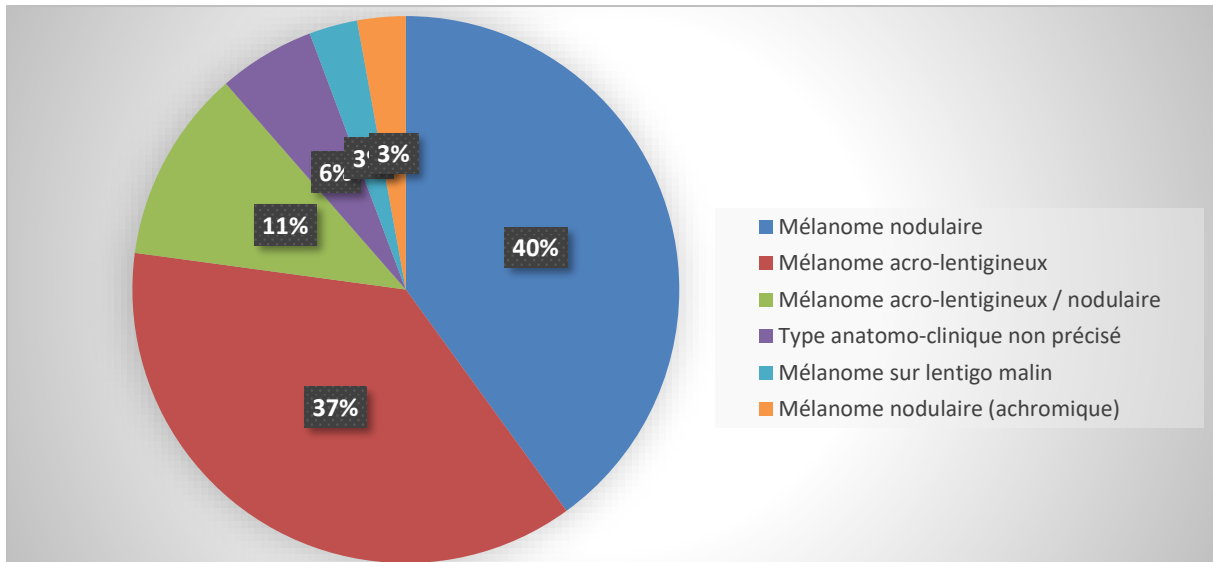
**Figure 15** : répartition selon l'ulcération.

L'ulcération survient lorsque le mélanome s'est développé dans la couche supérieure de la peau (épiderme) et entraîne une lésion ouverte. Les tumeurs ulcérées provoquent parfois des saignements. Dans d'autres cas, l'ulcération ne peut être visible qu'à l'examen de la tumeur au microscope. Une tumeur primitive ulcérée engendre un pronostic moins favorable qu'une tumeur sans ulcération. L'ulcération augmente le risque de propagation du cancer vers d'autres parties du corps de même que le risque de réapparition de la maladie après le traitement. Elle a une valeur péjorative importante, quelle que soit l'épaisseur de la tumeur (**Kittler, 2021**). Les études disponibles sur la thématique rapportent des taux assez hétérogènes pour ce paramètre. En effet, un taux quasi-similaire au notre a été rapporté par l'étude malienne de **Diawara, 2008**, alors que l'étude marocaine de **Benahmed, 2023** indique que l'ulcération est présente dans 48% des cas. **Kouki et al., 2023**, dans une étude tunisienne, rapporte quant à eux, qu'une ulcération était observée dans 52,7% des cas.

Ces résultats provenant de pays maghrébins sont proches de ceux d'une étude menée à Tlemcen publiée par **Melab, 2023** et qui a conclu à la présence de lésions ulcérées chez 56% des cas de mélanome cutanés. À l'opposé de ces chiffres, une l'étude française réalisée par **Warocquier, 2016**, indique que l'ulcération a été mise en évidence dans seulement 8,45% des cas répertoriés. Cette disparité extrême peut être expliquée par un dépistage précoce, ainsi qu'une amélioration des moyens de diagnostic et les techniques thérapeutiques qui ont beaucoup évolué dans les pays occidentaux, en comparaison avec les pays africains. En effet, lorsque le mélanome cutané est diagnostiqué et pris en charge précocement, cela empêche l'apparition de complications telles que les lésions ulcéro-bourgeonnantes (**Ogata et al., 2021 ; Tímár et Ladányi, 2022**).

### 7. Type anatomo-clinique

Selon les critères de diagnostic différenciant les mélanomes cutanés en usage, 6 entités anatomo-cliniques de cette pathologie cancéreuse ont été identifiées dans notre série, par ordre décroissant de fréquence : le mélanome nodulaire à 40% (14 cas), le mélanome acro-lentigineux à 37,14% (13 cas), le mélanome acro-lentigineux / nodulaire à 11,43% (04 cas), le mélanome sur lentigo malin à 2,86% (01 cas), le mélanome nodulaire (achromique) à 2,86% (01 cas). Il est à signaler que pour 5,71% (02 cas), le type anatomo-clinique n'est pas précisé. Aussi, deux entités anatomo-cliniques ; le mélanome desmoplasique, ainsi que le mélanome à extension superficielle n'ont pas été relevés dans notre série (**figure 16**).



**Figure 16 :** répartition selon le type anatomo-clinique.

Toutes les formes de mélanomes cutanées sont développées aux dépens des cellules mélanocytaires. Néanmoins, ils peuvent être scindés en plusieurs entités (ou formes anatomo-cliniques) en tenant compte de l'aspect clinique, histologique et mode d'évolution de ces pathologies cancéreuses (**El Sharouni et al., 2020**). Les spécialistes s'accordent généralement sur une distinction en quatre formes anatomocliniques avec des particularités épidémiologiques et des pronostics différents : à extension superficielle, nodulaire, lentigo malin, acro-lentigineux et desmoplasique. Aussi, des formes à présentation mixte (acro-lentigineux et nodulaire par exemple) peuvent exister (**Tímár et Ladányi, 2022**). De façon générale, les formes les plus observées en Afrique du sont le type acral lentigineux et le type nodulaire, et ce contrairement aux Européens pour lesquels on note que c'est le Mélanome Superficiel Extensif (SSM) qui était le type histopathologique le plus fréquent (**El Sharouni et al., 2020**). Ces données ont été confirmées dans notre série. En effet, nous avons constaté dans notre cohorte que 40% de nos patients présentaient un mélanome nodulaire, et que 37,14% avaient un mélanome acro-lentigineux, alors que 11,43% d'entre eux arboraient une forme mixte (acro-lentigineux / nodulaire), ce qui est conforme à la littérature.

Dans une étude marocaine menée par **Baaziz, 2021**, le type acro-lentigineux était le plus fréquent avec 24% des cas de mélanomes cutanés, suivi par le type nodulaire avec 61%. Les autres formes étaient représentées par le SSM (06%) et la mélanose de Dubreuil (09%). Ces résultats sont confirmés par une autre étude au Maroc qui a relevé 57% de mélanomes acro-lentigineux 21% de mélanomes cutanés nodulaires (**Benahmed, 2023**).



Néanmoins, dans une étude tunisienne entreprise par **Kouki et al., 2023**, et en dépit du fait que là aussi le principal sous-type histologique était le mélanome acrolentigineux avec 34% suivi du mélanome nodulaire avec 25%, le type SSM était présent à une fréquence relativement élevée de 21%, et ce en comparaison avec le profil histologique des mélanomes cutanés dans les pays maghrébins.

En Algérie, et dans l'étude de **Melab, 2023** de la ville de Tlemcen, nous avons observé des résultats qui rapportent 41% de formes nodulaires et 36% de formes acro-lentigineuses. Dans l'étude réalisée par **Saidi et al., 2022** sur une cohorte de Constantine nous avons observé l'inverse. En effet, dans cette série, formes acro-lentigineuses étaient les plus fréquentes (40%) suivies par les formes nodulaires (20%). À notre connaissance, et dans toutes les études statistiques en Algérie sur les mélanomes cutanés, ces deux formes anatomo-cliniques étaient les plus fréquentes et représentaient toutes les deux plus de 60% des cas.

Le mélanome nodulaire, forme anatomo-clinique la plus fréquente dans notre série, se développe en descendant en profondeur dans les couches de la peau (modèle de croissance vertical). Aussi, du fait de sa croissance rapide conduisant à une épaisseur plus importante, ce type de tumeur a un pronostic plus défavorable que les autres formes (une plus grande tendance aux métastases) (**El Sharouni et al., 2020**). Le mélanome nodulaire atteint principalement le sujet âgé de 50 à 60 ans de sexe masculin. Il est caractérisé par une progression d'emblée verticale de croissance rapide, sur le plan clinique il se manifeste par un nodule souvent arrondi, de couleur bleu noir, assez homogène, une ulcération ou un saignement peuvent exister témoignant de l'agressivité de la tumeur. Néanmoins, il a été constaté que 5% environ de ces tumeurs sont achromiques, ce qui rend difficile le diagnostic.

La deuxième présentation anatomo-clinique est le mélanome acrolentigineux. Connu pour ne représenter que 5% des mélanomes chez les Caucasiens, cependant il est beaucoup plus fréquent chez les Africains (particulièrement les Afro-Américains) et les Asiatiques. Cette forme de mélanome siège principalement sur les zones palmo-plantaires, ainsi que le lit et le pourtour unguéal du pied. La présentation clinique initiale de cette tumeur est assez trompeuse. En effet, au stade de début, il s'agit soit d'une tâche pigmentée, plane, mal limitée, soit d'une lésion achromique rosée et ulcérée, des nodules peuvent apparaître plus tard et former une tumeur exophytique. S'ajoute à cela la localisation acrale, surtout au niveau des pieds, ce qui explique le retard du diagnostic de ces lésions, ce qui est malheureusement corrélé avec une gravité évolutive de cette pathologie (**El Sharouni et al., 2020**).

Pour pallier à cette problématique, toute lésion pigmentée qui se situe dans ces localisations acrales, et dont le diagnostic clinique est incertain ou qui se modifie, doit être excisée par mesure de prévention.

La détermination exacte du type anatomo-clinique revêt une importance capitale pour déterminer le pronostic du mélanome. En effet, celui-ci est variable selon la présentation clinique. Ainsi, le mélanome à extension superficielle a un meilleur pronostic à l'opposé des mélanomes nodulaires et acrolentigineux, mais à épaisseur égale, ces formes anatomo-cliniques ont un pronostic similaire.

### 8. Exposition solaire

Le rôle de l'exposition solaire le seul facteur d'environnement impliqué dans l'épidémiologie du mélanome à ce jour est démontré, avec un risque plus élevé pour les expositions solaires intenses et intermittentes reçues dans l'enfance, particulièrement chez des individus de phototype clair et ayant facilement des coups de soleil (Multedo, 2023). Dans notre série, 14,29% (05 cas) ont déclaré avoir subi une exposition solaire chronique durant leur vie, alors que 48,57% (17 cas) ont relaté qu'ils n'ont pas été particulièrement exposés aux rayonnements solaires de manière chronique. Il est à préciser que cette information n'a pas été mentionnée pour 37,14% (13 cas) des cas (figure 17).

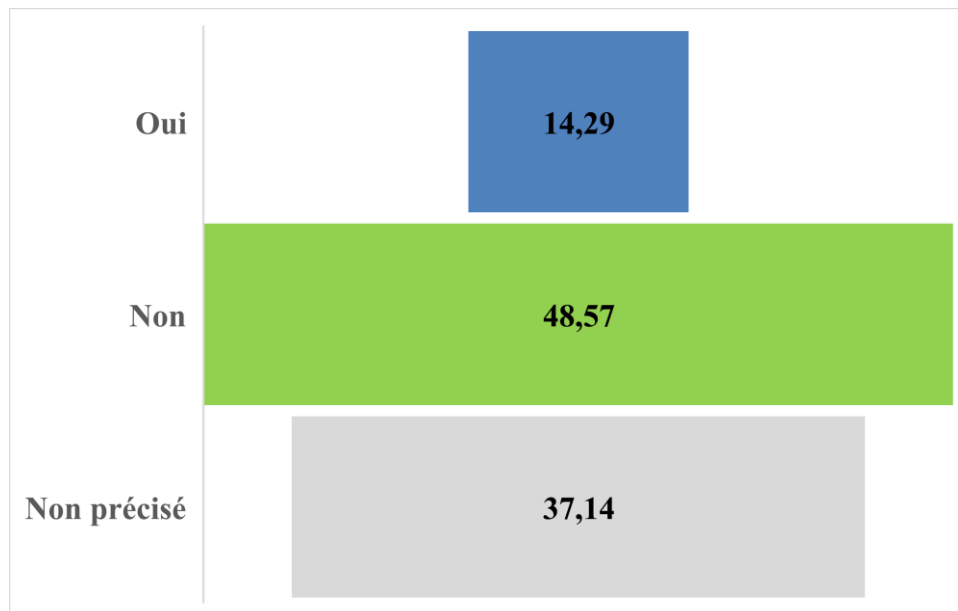


Figure 17 : répartition selon l'exposition solaire.

Des prospections récentes menées aux États-Unis et en Europe, signalent toutes que la genèse des nævi et des mélanomes sont influencés par de brèves périodes d'intense exposition aux UVB durant l'enfance (**Mullenders, 2018**). Néanmoins, il y a des singularités qui dévoilent que tous les mélanomes ne suivent pas le même profil épidémiologique. En effet, les mélanomes cutanés du sujet âgé comme mélanome de Dubreuilh survenant en fin de vie sur les zones exposées en permanence sont à l'évidence liés aux expositions chroniques cumulatives. Aussi, les mélanomes des paumes et des plantes ne sont pas directement liés à l'exposition solaire (**Conforti et Zalaudek, 2021**). La corrélation entre l'évolution du mélanome et la durée totale d'exposition est difficile à estimer, et est influencée par de plusieurs particularités du patient tels que le phototype (phototype I et II qui ne bronzent pas ou très peu, et qui développent des brûlures lors d'expositions solaires), ainsi que l'existence ou non de nævus. Il a été rapporté également que la présence de lentigines solaires peut être considérée comme un signe alertant d'une susceptibilité accrue aux UV (**Huang et al., 2023**).

Plusieurs études récentes ont permis d'attester l'existence d'une corrélation directe entre le risque de développer un mélanome cutané et l'exposition aux UV artificiels. En effet, les données épidémiologiques dévoilent que le fait d'avoir été exposé au moins une fois dans sa vie à un appareil émettant des UV artificiels entraîne un accroissement de 15% de la menace de développer ce cancer. Par ailleurs, ce risque augmente de 75% lorsque cette utilisation d'appareils de bronzage artificiel commence avant l'âge de 35 ans, alors que selon la réglementation dans plusieurs pays, il n'existe aucune interdiction pour les mineurs de fréquenter des cabines de bronzage (**Gandini et al., 2011**). Depuis le classement par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), plusieurs études majeures ont confirmé le lien entre mélanome et bronzage artificiel (**Al-Sadek et Yusuf, 2024**). Si le risque apparaît faible en population générale, il se concentre chez les individus qui ont commencé à s'exposer avant l'âge de 35 ans (**Nurla et al., 2024**).

De par le monde, concernant ce paramètre, des résultats très hétérogènes ont été rapportés dans de nombreuses études. Comme dans notre étude, nous estimons que cela découle principalement de subjectivité de la méthode de questionnement utilisée pour évaluer ce paramètre. En effet, deux personnes ayant eu le même niveau d'exposition peuvent répondre différemment à la question « avez-vous été exposé au rayonnement du soleil ». La mise en place d'une échelle standardisée pour une évaluation quantitative de cette exposition paraît nécessaire.

## 9. Présence de métastases et classification TNM

Une fois l'exérèse tumorale de la lésion primaire et le bilan d'extension fait, une définition des stades évolutifs du mélanome est faite dans le but est d'identifier des groupes à risque qui partagent un profil évolutif commun et d'avoir des critères objectifs pour la décision thérapeutique. Le mélanome cutané engendre un pronostic sombre lorsqu'il se propage à d'autres parties du corps (métastases à distance), comme le poumon, le foie ou le cerveau (Tímár et Ladányi, 2022). Dans notre série, des métastases ont été relevées chez plus de la moitié des patients atteints de mélanomes cutanés inclus dans notre série. En effet, il a été précisé la présence de métastases chez 18 patients (51,43%), alors que 17 (49,57%) n'en avait pas (figure 18).

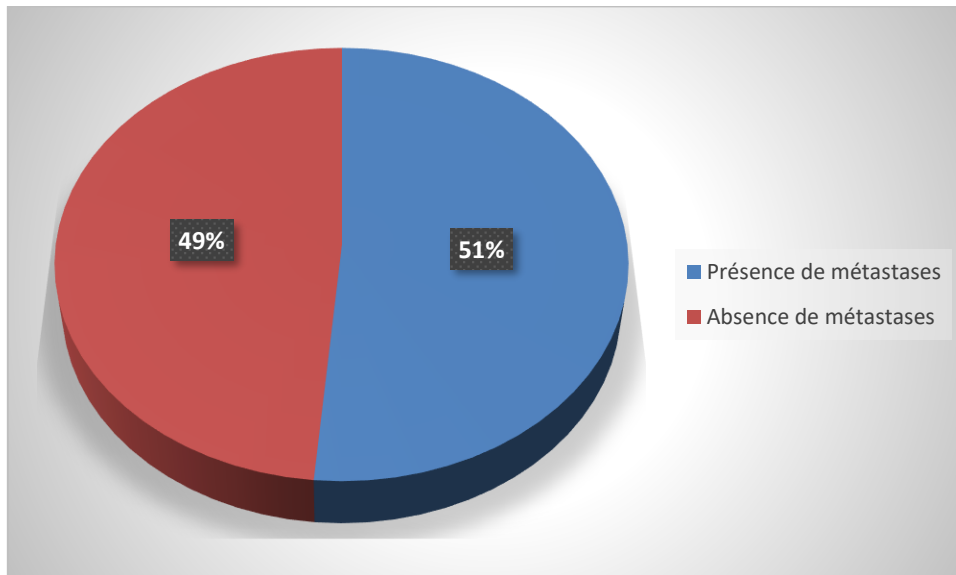
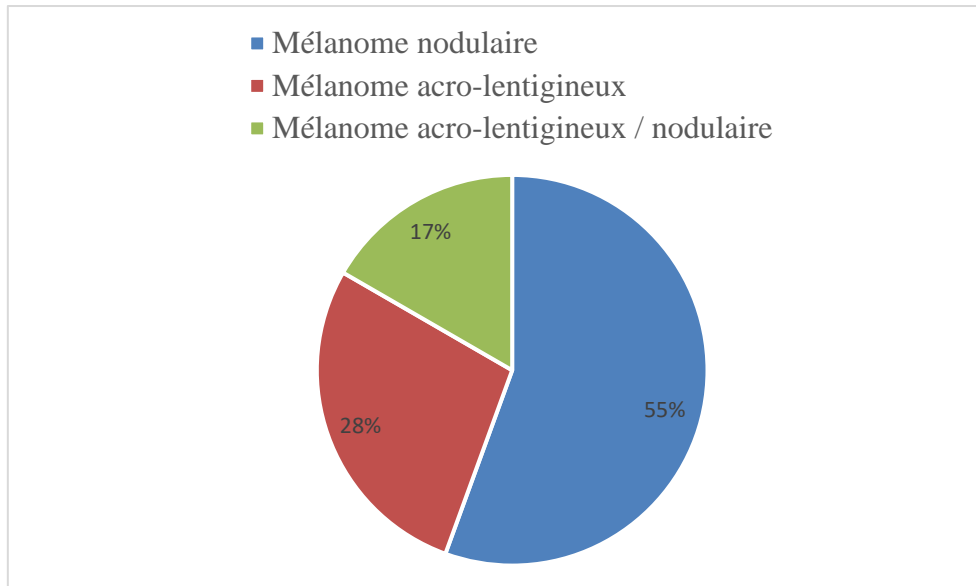


Figure 18 : répartition selon la présence de métastases.

Les 18 cas de mélanome cutané avec métastase sont des formes anatomo-cliniques suivantes : mélanome nodulaire 55,56% (10 cas), mélanome acro-lentigineux 27,78% (05 cas), ainsi que le mélanome acro-lentigineux / nodulaire 16,67% (03 cas) (figure 19).



**Figure 19 :** répartition selon le type anatomo-clinique des formes métastasées.

La stadification TNM a été établie selon les recommandations de la 7<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC des mélanomes cutanés pour 16 des patients (45,71%) inclus dans notre série. Les données recueillies pour ces patients sont précisées dans les tableaux ci-après

**Tableau I :** répartition selon la classification TNM.

<b>Tumeur primitive</b>			
<b>Classification T</b>	<b>Épaisseur Breslow en mm</b>	<b>Ulcération/mitose</b>	<b>N</b>
<b>Tx</b>	Pas de tumeur mise en évidence		01
<b>T1</b>	≤ 1 mm	<b>a :</b> sans ulcération et mitoses < 1/mm <sup>2</sup>	/
		<b>b :</b> avec ulcération et/ou mitoses > 1/mm <sup>2</sup>	01
<b>T2</b>	1,01 - 2 mm	<b>a :</b> sans ulcération	/
		<b>b :</b> avec ulcération	/
<b>T3</b>	2,01 - 4 mm	<b>a :</b> sans ulcération	03
		<b>b :</b> avec ulcération	04
<b>T4</b>	≥ 4,01 mm	<b>a :</b> sans ulcération	04
		<b>b :</b> avec ulcération	03
			<b>16</b>

<b>Ganglions lymphatiques régionaux</b>			
<b>Classification N</b>	<b>Nombre de ganglions métastatiques</b>	<b>Masse métastatique ganglionnaire</b>	<b>N</b>
<b>Nx</b>	Pas d'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux		06
<b>N0</b>	0 ganglion	/	05
<b>N1</b>	1 ganglion	a : micrométastase	/
		b : macrométastase	01
<b>N2</b>	2 à 3 ganglions	a : micrométastase	01
		b : macrométastase	01
		c : métastase(s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique	01
<b>N3</b>	> 4 ganglions Ou conglomérat d'adénopathies Ou métastase(s) en transit / satellite(s) avec ganglion métastatique		01
			<b>16</b>

<b>Métastases à distance</b>			
<b>Classification M</b>	<b>Site métastatique</b>	<b>Taux de LDH sérique</b>	<b>N</b>
<b>M0</b>	/	Normal	09
<b>M1a</b>	Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	Normal	01
<b>M1b</b>	Métastase(s) pulmonaire(s)	Normal	/
<b>M1c</b>	Toutes autres métastases viscérales	Normal	/
	Toute localisation métastatique	Élevé	/
<b>Mx</b>		Élevé	06
			<b>16</b>

Pour l'appréciation du pronostic de la tumeur primitive (T), les deux variables indépendantes les plus prédictives sont l'épaisseur initiale de la tumeur et l'existence ou non d'une ulcération, le degré d'invasion n'est considéré comme variable indépendante que pour les tumeurs d'une épaisseur inférieure ou égale à 1 mm. Concernant l'invasion régionale (N), les indicateurs pronostiques indépendants étant le volume des métastases et le nombre de ganglions lymphatiques envahis.

Pour l'évaluation du niveau de métastase (M), une stratification est établie selon les localisations et la valeur du dosage de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH). Malheureusement, dans notre série, cette valeur si importante pour définir le pronostic du mélanome cutané n'a pas été précisée dans la totalité des dossiers de nos patients.

Le mélanome cutané est une pathologie cancéreuse relativement facile à dépister et a peu de risque de disséminer lorsqu'elle est diagnostiquée précocement. Aussi, le principal facteur de risque inducteur et reconnu, à savoir l'exposition solaire, est maîtrisable. Ces données font de cette tumeur un candidat idéal pour mener une démarche de prévention. Malheureusement, il s'est avéré que dans notre série, les malades sont diagnostiqués à un stade assez tardif avec des métastases locorégionales ou viscérales (51,43%) et avec un indice de Breslow élevé (68,57%), ce qui reflète un laps de temps important écoulé entre l'apparition des lésions et la consultation et ainsi le manque dans la région des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. Ces données suggèrent fortement la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

Hormis le dosage de la LDH, d'autres facteurs biologiques tels que des métabolites et précurseurs de la mélanogénèse (la 5-S-cystéinyldopa et la L-tyrosine), ainsi que les antigènes associés au mélanome (la protéine S100, et la protéine de l'activité inhibitrice du mélanome sont évalués) sont nécessaires et utiles pour établir le pronostic de la maladie :

- **Le 5-S-cystéinyldopa (5-S-CD)** c'est l'un des métabolites de la tyrosine, sa concentration sérique est corrélée avec le stade d'évolution du mélanome. L'augmentation des concentrations sériques de cette molécule devancerait l'apparition de métastases cliniquement détectables par les approches conventionnelles. Il s'agit d'un marqueur utile pour le suivi des patients sous immunothérapie ou chimiothérapie. En effet, il permet de distinguer les patients « répondeurs » des « non répondeurs », et peut même être considéré comme un facteur pronostic.
- **La L-tyrosine** c'est le précurseur de la L-dopa, et il a été montré que l'évolution des métastases est corrélée à une élévation de la L-dopa plasmatique, ainsi qu'une réduction de la L-tyrosine, conduisant à une augmentation significative du rapport L-dopa/ L-tyrosine. Ce rapport semble actuellement le marqueur biologique le plus prometteur pour prédire la survenue de métastase.

- **La protéine S100**, considéré comme un antigène associé au mélanome, il s'agit d'une protéine spécifique du système nerveux central, retrouvée aussi dans les mélanocytes, dans les mélanomes et leurs métastases. Sa concentration sérique est généralement corrélée à la survie et au stade. Ainsi, le dosage de la protéine S100 permet de cibler les patients à haut risque et qui nécessitent une surveillance plus rapprochée.
- Le **Melanoma Inhibiting Activity (MIA)**, considéré aussi comme un antigène associé au mélanome, c'est une protéine sécrétée seulement par les cellules du mélanome et non pas par les mélanocytes normaux. C'est un marqueur lié à la perte de la pigmentation et qui agit physiologiquement comme un inhibiteur de la croissance de cellules de lignées de mélanome. Il serait utile pour mieux classer les tumeurs primitives et suivre la progression de la maladie d'un stade local à un stade plus avancé.

En dépit de la valeur pronostic de ces marqueurs biologiques, aucun des 35 dossiers de patients atteints de mélanome cutané prospecté, n'a mentionné l'évaluation de ces paramètres, et ce en dépit de l'intérêt du dosage de ces molécules pour la détection précoce des métastases de mélanomes, et une meilleure prise en charge des patients.

### 10. Siège de la lésion tumorale

Le mélanome cutané prédomine au niveau du thorax chez l'homme et au niveau des membres inférieurs chez la femme. Cette pathologie cancéreuse ne se limite pas à la peau, mais elle peut survenir au niveau des muqueuses (notamment buccale, ano-rectale et vulvo-vaginale), de certaines structures oculaires (uvéa, choroïde, rétine), ainsi qu'au niveau de l'oreille interne et des leptoméninges (**El Sharouni et al., 2020**). Dans notre série, on constate que la localisation des membres inférieurs est la plus fréquente avec 54,29% (19 cas) avec une proportion largement supérieure aux autres, suivie par les muqueuses avec 11,43% (4 cas), puis par la tête et les membres supérieurs avec la même fréquence (8,57%, 3 cas). Les localisations les moins fréquentes étaient celles du tronc et des phanères avec respectivement 5,71% et 2,86% des cas de mélanome cutanés colligés dans notre cohorte. Il est à indiquer que pour 3 cas (8,57%), la localisation n'a pas été précisée dans le dossier du patient (**figure 20**) (**tableau 02**).



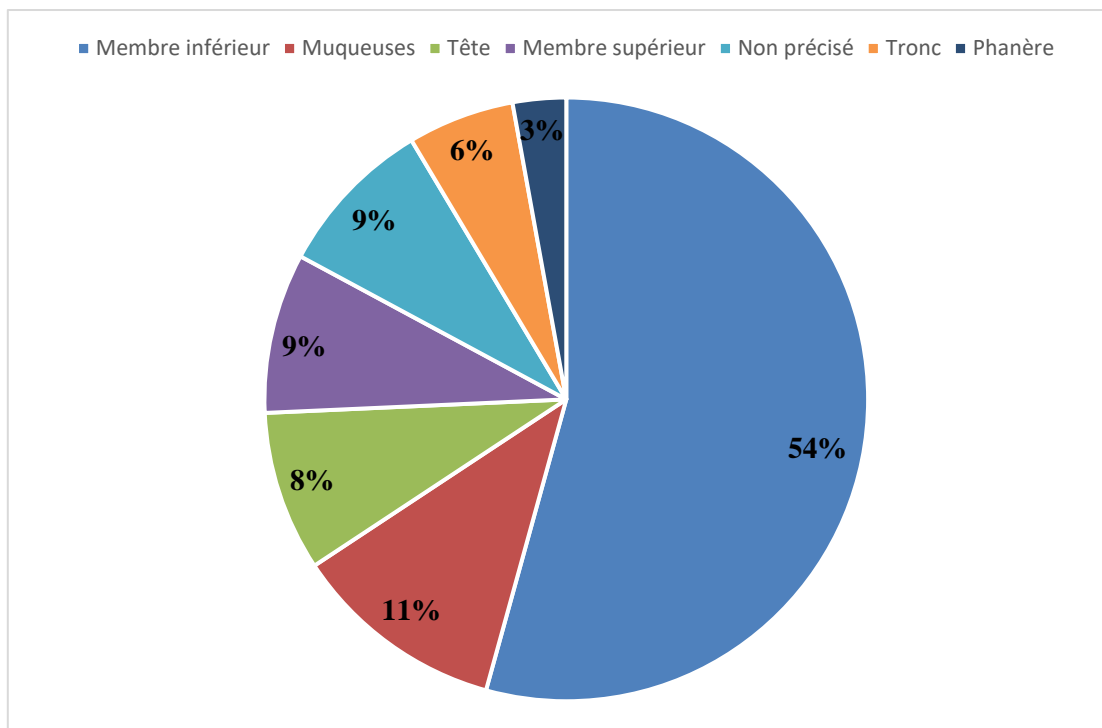


Figure 20 : répartition selon le siège de la lésion tumorale.

Tableau II : répartition selon le siège de la lésion tumorale.

Siège de la lésion		Nombre de cas
<b>Tête</b>	Visage	3
<b>Tronc</b>	Peau thoracique	2
<b>Membre supérieur</b>	Avant-bras	1
	Main (doigt)	2
<b>Membre inférieur</b>	Plante du pied	7
	Talon	6
	Cuisse	2
	Région fessière	2
	Orteil	2
<b>Phanères</b>	Ongle	1
<b>Muqueuses</b>	Rectale	3
	Vaginale	1
<b>Non précisé</b>		3
		<b>35</b>

Dans les pays occidentaux, les sites de localisation préférentielle du mélanome cutané diffèrent selon le sexe. De ce fait, chez l'homme le mélanome se localise préférentiellement au niveau du tronc, alors que la femme est touchée davantage au membre inférieur plus particulièrement au niveau des jambes. Cette tendance peut être liée aux habitudes vestimentaires et à l'exposition solaire dans ces pays (**Martel, 2001**).

Dans les pays africains, et entre autres les pays maghrébins (Algérie, Tunisie, et Maroc), la localisation de prédilection du mélanome cutané est le membre inférieur, plus particulièrement la région plantaire. Cette prédominance au niveau du pied chez ces populations suggère le rôle potentiel et très probable des microtraumatismes répétés dus à la marche pied nu (**Salim et al., 2009 ; Ahmadi et al., 2022**). Cette notion de traumatisme qui peut être à l'origine du mélanome cutané est souvent rapportée par le patient lors de l'interrogatoire. Néanmoins, les arguments scientifiques pour étayer le rôle inducteur de ce phénomène dans la genèse de ce cancer sont très difficiles à déterminer. En ce qui concerne le mélanome cutané déclaré comme étant apparu en peau saine suite à un traumatisme unique, il apparaît exceptionnel. Par contre, le traumatisme des lésions bénignes préexistantes de type nævus est retrouvé assez souvent. En effet, plusieurs études ont rapporté la notion de traumatisme violent sur un nævus préexistant chez les patients atteints de mélanome cutané. Bien que le rôle des traumatismes répétés dans le développement du mélanome ne soit pas négligeable, cette notion n'a pas été mentionnée dans les dossiers des patients inclus dans notre série (**Bolick et Geller, 2021**). La localisation anatomique constitue également un facteur important dans l'évaluation du pronostic du mélanome. Ainsi, de multiples études ont montré une corrélation entre la topographie tumorale et le pronostic. Ces études ont conclu que la topographie en régions axiale et acrale est un facteur de mauvais pronostic (**D'Ecclesiis et al., 2021**).

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**

En comparaison avec les autres cancers cutanés, le mélanome a une incidence faible bien qu'en constante augmentation ces dernières années. Cependant, il est responsable de la majorité des décès liés aux cancers de la peau. Il fait partie des cancers pouvant être les plus agressifs. Au stade métastatique, c'est une pathologie dont le pronostic reste réservé malgré de récents progrès thérapeutiques. En effet, à ce stade, il n'existe pas de traitement curatif et la survie à 5 ans est faible. Le pronostic se base actuellement sur différents critères dont le meilleur est l'indice de Breslow. Toutefois, ce critère reste souvent insuffisant pour appréhender avec précision l'hétérogénéité des modes évolutifs du mélanome cutané.

Notre travail de recherche nous a permis de répondre, en partie, aux interrogations que nous nous étions posées concernant le profil épidémiologique, anatomo-pathologique, et la prise en charge des mélanomes cutanés en Algérie. Dans notre étude au service de Dermatologie et d'Oncologie du CHU Benbadis Constantine, le mélanome cutané était une maladie assez rare, mais pas exceptionnelle, de révélation tardive, diagnostiquée habituellement à un stade locorégional avancé avec des localisations ganglionnaires d'emblée ou des métastases viscérales. Les patients qui en sont atteints se présentaient généralement en consultation avec des lésions ulcéro-bourgeonnantes siégeant préférentiellement au niveau des membres inférieurs : talon et région plantaire du pied. Malheureusement, après confirmation du diagnostic, la prise en charge, débute tardivement, les patients ne consultant qu'au stade de complications ont un pronostic assez sombre. Ce retard s'avérait être le facteur de mauvais pronostic principal dans notre série, expliquant ainsi la proportion accrue de lésions ulcérées avec des métastases au diagnostic. Une sensibilisation de la population générale et du personnel de santé sur les signes d'alerte précoces de la maladie, dans cette localisation particulière des membres inférieures, permettrait de réduire la mortalité, et la morbidité liée à des interventions chirurgicales plus difficiles à un stade avancé.

Notre étude statistique a mis en évidence des différences dans le profil épidémiologique, clinique et biologique de ces pathologies, et ce en comparaison avec les données publiées de la littérature. Ces différences pourraient être attribuées à un biais statistique dû à la taille assez réduite de notre échantillon, ou refléter une hétérogénéité intrinsèque réelle liée essentiellement à des facteurs de risque génétique de la population algérienne. Il est à signaler également que nous avons voulu faire une étude transversale prospective par la réalisation d'un questionnaire. Malheureusement, durant la période limitée de notre étude, un seul cas de mélanome cutané a été enregistré dans la structure de santé correspondante.

Les limites de notre travail étaient d'abord le caractère rétrospectif avec des données manquantes dans les dossiers cliniques, notamment pour la prise en charge et le suivi après l'exérèse de la tumeur, ainsi que la non-notification systématique des métastases, l'absence des critères histo-pronostiques, en particulier le niveau de Clark, absent dans la quasi-totalité des dossiers colligés, ainsi que l'indice de Breslow absent pour 45,71% des patients. Néanmoins, en dépit de ces lacunes, cette étude permet de tirer des conclusions et de donner des orientations sur le mélanome cutané et sa prise en charge au niveau de notre région. En pratique médicale, le diagnostic de mélanome cutané repose toujours sur une analyse morphologique, micro- et macroscopique, de la tumeur primaire. En plus d'affirmer le diagnostic, cet examen simple apporte plusieurs informations d'ordre pronostique. La prise en charge thérapeutique présente est dictée par l'épaisseur tumorale. Il n'est pas exclu à l'avenir que les facteurs pronostiques histopathologiques, immunohistochimiques ou moléculaires puissent permettre d'identifier plus précisément des sous-groupes à risques. D'autre part, les avancées de la recherche en génomique ont abouti à des progrès thérapeutiques concrets dans le mélanome métastatique. Cette révolution va probablement influencer la qualité de l'information délivrée lors du diagnostic en y intégrant non seulement des facteurs pronostiques, mais aussi des informations importantes pour la thérapie en déterminant des profils de réponses ou de résistances aux nouvelles thérapies ciblées.

Nous devons prendre conscience que mélanome cutané est l'une des tumeurs malignes dont la fréquence augmente le plus (en comparaison avec les autres cancers), et que c'est une pathologie cancéreuse qui touche tous les âges, même si elle est relativement rare chez l'enfant. Il est important de la diagnostiquer tôt, car la majorité des formes localisées guérissent après exérèse chirurgicale. Néanmoins, dès que la maladie devenue métastatique, le pronostic devient très sombre, et ce malgré progrès thérapeutiques réalisés dans le domaine des thérapies ciblées. Aujourd'hui, l'indice de Breslow demeure le facteur pronostique indépendant le plus robuste dans le mélanome localisé et guide la conduite thérapeutique, ainsi que les modalités de suivi. Cependant, dans certains cas, il ne représente pas vraiment un indicateur suffisamment fiable pour prédire le comportement futur du mélanome, ce qui ne permet pas d'identifier les patients requérant d'emblée une thérapie intensifiée. Reconnaître ces mélanomes à haut risque de développer des métastases locales ou à distance et l'identification d'un marqueur précoce de récurrence demeure une problématique importante dans la prise en charge de cette pathologie cancéreuse.

Ces dernières années, la communauté scientifique mondiale s'intéresse de plus en plus à la détection de biomarqueurs prédictifs du caractère agressif du mélanome, de la récurrence ou de la réponse aux traitements afin d'améliorer la prise en charge. Cependant, à l'heure actuelle, aucun biomarqueur pour la pratique clinique courante n'a été validé. L'essentiel de ces recherches sont axés sur la compréhension des voies moléculaires de la mélanomagenèse. Il est aujourd'hui admis qu'une succession d'événements à l'échelle cellulaire, d'ordre génétique et épigénétique, mais aussi à l'échelle tissulaire, voire systémique reposant sur un dialogue complexe entre cellules cancéreuses et microenvironnement, conduisant à la mélanomagenèse et aux métastases. Les différentes étapes de la progression tumorale sont à mettre en parallèle avec l'activation de plusieurs fonctions génétiquement programmées.

Le mélanome cutané malin est un cancer très agressif capable de générer des métastases à des stades précoces de son évolution. La transformation cancéreuse des mélanocytes découle essentiellement de mutations des gènes *BRAF*, *NRAS* ou *NF1* qui activent de manière constitutive, ligand indépendante, la voie de signalisation des MAP kinases et la prolifération cellulaire. D'autres mutations inactivatrices de *CDKN2A* ou *PTEN*, ou activatrices de la voie de la bêta-caténine, ainsi que des altérations de l'épigénome sont autant imputées. Il ne faut pas perdre de vue que les mélanomes cutanés malins arborent une charge mutationnelle très élevée, en comparaison avec les autres cancers, avec un nombre médian de mutations faux-sens de l'ordre de 15 par mégabase, et des valeurs parfois supérieures à 100 mutations par Mb (Mégabase). Ces mutations, le plus souvent des transitions C-T, surviennent sur des sites di-pyrimidiques, qui sont la signature mutationnelle de l'exposition aux rayonnements UV. Le « casse-tête » génétique du mélanome cutané réside dans le fait que l'abondance de ces mutations rend extrêmement difficile la distinction entre les mutations dites « *Driver* » et celles dites « *Passenger* ». Les plus étudiés actuellement restent celles des gènes de la voie des MAP kinases (*NRAS*, *NF1*, *BRAF* et *MEK1*), celle de la voie de la PI3 kinase (*PTEN* et *PREX2*) et le contrôle du cycle cellulaire (*TP53*, *CDKN2A* et *RBI*). À l'instar de la mutation V600E du gène *BRAF* retrouvée dans plus de 50% des cancers cutanés, ou celle du codon voisin, plus rare, K601E, qui a permis la mise en place d'une prise en charge originale de ces cancers par des inhibiteurs de cette sérine/ thréonine kinase, spécifiques de la forme mutée, et qui ont démontrés leurs efficacités : le vemurafenib (Zelboraf®), le dabrafenib (Tafinlar®), et l'encorafenib (Braftovi®), la communauté scientifique œuvre activement à la mise au point d'autres molécules thérapeutiques.

À la lumière de ce travail de recherche, nous voyons comme perspectives :

- La nécessité de mettre en place des études statistiques, multicentriques, à l'échelle nationale, afin de définir le profil épidémiologique, clinique et biologique des mélanomes cutanés dans la population algérienne. Ces études épidémiologiques doivent porter une attention particulière aux facteurs de risques génétiques (formes héréditaires et agrégats familiaux) et environnementaux (mode de vie : profession et occidentalisation dans certaines de nos habitudes telles que le bronzage) conditionnés par les disparités socio-économiques. Ces études épidémiologiques poussées doivent cibler en particulier les populations à risque afin d'adopter des mesures préventives et permettre un diagnostic précoce des tumeurs vésicales, clef d'une thérapeutique moins mutilante et d'un meilleur pronostic.
- Nous espérons à l'avenir que l'archivage des dossiers des patients soit standardisé et amélioré. Un bon archivage des dossiers médicaux avec des fiches cliniques et biologiques bien établies et dûment remplies permettra de faciliter un travail de recherche épidémiologique prospective ou rétrospective.
- La mise en place et l'utilisation des techniques de biologie moléculaire pour rechercher les mutations associées aux mélanomes cutanés, particulièrement celles ayant un impact sur le pronostic, le choix et le suivi thérapeutiques. D'autant plus que de très nombreux travaux de recherche ont mis en évidence de nombreuses anomalies génétiques affectant les cellules tumorales des mélanomes. Cette démarche devrait déboucher sur une classification moléculaire des mélanomes cutanée et vers une personnalisation plus poussée des traitements ciblant des anomalies génétiques spécifiques.
- Faciliter l'accès des patients algériens atteints de mélanomes cutanés en stade avancé aux thérapeutiques ciblées, actuellement en usage à l'étranger, et qui ont démontré une certaine efficacité dans l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie.
- D'autres études doivent être menées pour explorer d'autres pistes de prédispositions génétiques présentes dans la population générale sous la forme de polymorphismes de type SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) qui peuvent être à risque, et d'étudier surtout l'interaction de ces variants alléliques avec des facteurs environnementaux pour essayer de comprendre leurs contributions dans le processus de mélanomagenèse.

- Mettre en place de campagnes d'information, de sensibilisation et de prévention des cancers cutanés à l'instar de ce qui se fait dans les pays occidentaux. À titre d'exemple, en France, chaque année en mai, le Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues (SNDV) organise une Journée nationale de dépistage des cancers cutanés qui vise à alerter sur les risques de développer des cancers cutanés et à sensibiliser aux gestes de prévention face aux UV naturels ou artificiels. D'autant plus qu'il est possible de prévenir et de dépister ces cancers avec quelques gestes simples.
- **Du côté des professionnels de santé :** les médecins traitants (généralistes et médecins du travail), les infirmiers et les kinésithérapeutes, en raison de leur pratique et de leur proximité avec les patients potentiels, sont amenés à examiner la peau de leurs malades et peuvent facilement reconnaître une lésion de l'épiderme mélanocytaire qu'ils soupçonnent d'être un mélanome cutané. Tous ces intervenants collaborent au diagnostic et à la prise en charge précoces de cette pathologie cancéreuse. Le recours aux dermatologues sur avis de ces spécialistes de santé permet d'intervenir sur les formes *in situ* et de faible épaisseur et les mélanomes cutanés avant le début des métastases.
- **Du côté des patients :** toute lésion mélanocytaire suspecte doit amener à consulter son médecin traitant. Lors de la consultation, ce dernier orientera si besoin vers le dermatologue qui confirmera ou non la suspicion de mélanome cutané et pratiquera l'exérèse complète de la lésion suspecte. Le pathologiste confirmera ou infirmera le diagnostic.

Malheureusement, les obstacles à une prise en charge précoce du mélanome cutané sont généralement liés au patient qui, ayant une lésion cutanée suspecte, reconnue par lui (auto-examen) ou par le médecin traitant, peut être trompé par l'apparence non-évolutive de cette lésion, surtout en l'absence de douleurs, et repousser ainsi une consultation plus que nécessaire chez le dermatologue.



# Références bibliographiques

1. Abd-Allah, G. M., Ismail, A., El-Mahdy, H. A., Elsakka, E. G., El-Husseiny, A. A., Abdelmaksoud, N. M., ... & Doghish, A. S. (2023). miRNAs as potential game-changers in melanoma: a comprehensive review. *Pathology-Research and Practice*, 154424.
2. Ahmadi, F., Karamitanha, F., & Ramezanpour, A. (2022). Clustering trends of melanoma incidence and mortality: A worldwide assessment from 1995 to 2019. *Australasian Journal of Dermatology*, 63(3), e206-e217.
3. Al-Sadek, T., & Yusuf, N. (2024). Ultraviolet Radiation Biological and Medical Implications. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(3), 1924-1942.
4. Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Vaccarella, S., Meheus, F., ... & Bray, F. (2022). Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA dermatology*, 158(5), 495-503.
5. Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Vaccarella, S., Meheus, F., ... & Bray, F. (2022). Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA dermatology*, 158(5), 495-503.
6. BAAZIZ, N. (2021). Profil morphologique, immunohistochimique et moléculaire des tumeurs malignes à différenciation mélanocytaire.
7. Bellenghi, M., Puglisi, R., Pontecorvi, G., De Feo, A., Carè, A., & Mattia, G. (2020). Sex and gender disparities in melanoma. *Cancers*, 12(7), 1819.
8. Berthod, G., Homicsko, K., Bouchaab, H., Matter, M., Cerottini, J. P., Guggisberg, D., ... & Michielin, O. (2011). Mélanome: une nouvelle ère thérapeutique. *Rev Med Suisse*, 7, 1126-1130.
9. Bertrand, J. U., Steingrimsson, E., Jouenne, F., Bressac-de Paillerets, B., & Larue, L. (2020). Melanoma risk and melanocyte biology. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(11).
10. Bessaguet, F., Seuve, É., & Desmoulière, A. (2022). La peau. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(615), 57-61.
11. Boccara, O. (2024). Nævus congénitaux, conduite à tenir. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 37(2), 64-68.
12. Bolick, N. L., & Geller, A. C. (2021). Epidemiology of melanoma. *Hematology/Oncology Clinics*, 35(1), 57-72.
13. Bouskoul, M., & Amal, S. (2009). Le profil épidémiologique de mélanome cutané dans la région d'Agadir.

14. Caini, S., De Angelis, S. P., Corso, F., Fantini, C., Raimondi, S., Pala, L., ... & Gandini, S. (2021). Exogenous sex hormones, menstrual and reproductive history, and risk of non-melanoma skin cancer among women: a systematic literature review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*(1), 8524.
15. Canu, M. H., Bérézowski, V., Duriez, P., Langlet, C., Mariot, P., & Pétrault, O. (2024). *Mémo visuel de physiologie humaine-3e éd.* Dunod.
16. Carr, S., Smith, C., & Wernberg, J. (2020). Epidemiology and risk factors of melanoma. *Surgical Clinics*, *100*(1), 1-12.
17. Catala, M., André, J. M., Katsanis, G., & Poirier, J. (2008). Histologie: organes, systèmes et appareils. *En ligne*. Accès: [www.chups.jussieu.fr](http://www.chups.jussieu.fr) [consulté le 11-03-2015].
18. Chambers, E. S., & Vukmanovic-Stejic, M. (2020). Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*, *160*(2), 116-125.
19. Conforti, C., & Zalaudek, I. (2021). Epidemiology and risk factors of melanoma: a review. *Dermatology Practical & Conceptual*, *11*(Suppl 1).
20. Cribier, B. (2023). Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, *3*(4), 263-279.
21. Criscione, V. D., & Weinstock, M. A. (2010). Melanoma thickness trends in the United States, 1988–2006. *Journal of investigative Dermatology*, *130*(3), 793-797.
22. Cristol, R., Essemilaire, A., & Bursztejn, A. C. (2023). Nævus congénital géant et prurit: revue systématique de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, *3*(8), A199-A200.
23. D'Ecclesiis, O., Caini, S., Martinoli, C., Raimondi, S., Gaiaschi, C., Tosti, G., ... & Chiocca, S. (2021). Gender-dependent specificities in cutaneous melanoma predisposition, risk factors, somatic mutations, prognostic and predictive factors: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(15), 7945.
24. D'Mello, S. A., Finlay, G. J., Baguley, B. C., & Askarian-Amiri, M. E. (2016). Signaling pathways in melanogenesis. *International journal of molecular sciences*, *17*(7), 1144.
25. D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV radiation and the skin. *International journal of molecular sciences*, *14*(6), 12222-12248.
26. Davey, M. G., Miller, N., & McInerney, N. M. (2021). A review of epidemiology and cancer biology of malignant melanoma. *Cureus*, *13*(5).

27. Diawara, K. C. (2008). Aspects épidémio-cliniques et histopathologiques du mélanome malin dans le Service de Dermatologie du CNAM, Bamako: 34 cas (Thèse: Med). *Bamako: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako*, (142).
28. Dzwierzynski, W. W. (2021). Melanoma risk factors and prevention. *Clinics in plastic surgery*, 48(4), 543-550.
29. El Sharouni, M. A., van Diest, P. J., Witkamp, A. J., Sigurdsson, V., & van Gils, C. H. (2020). Subtyping cutaneous melanoma matters. *JNCI Cancer Spectrum*, 4(6), pkaa097.
30. Farabi, B., Akay, B. N., Goldust, M., Wollina, U., Atak, M. F., & Rao, B. (2021). Congenital melanocytic naevi: An up-to-date overview. *Australasian Journal of Dermatology*, 62(2), e178-e191.
31. Forsea, A. M. (2020). Melanoma epidemiology and early detection in Europe: diversity and disparities. *Dermatology practical & conceptual*, 10(3).
32. Gandini, S., Autier, P., & Boniol, M. (2011). Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Progress in biophysics and molecular biology*, 107(3), 362-366.
33. Garbe, C., Peris, K., Hauschild, A., Saiag, P., Middleton, M., Spatz, A., ... & Eggermont, A. (2010). Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer*, 46(2), 270-283.
34. Guo, W., Wang, H., & Li, C. (2021). Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 424.
35. Hämäläinen, L. (2022). *Mechanisms controlling epidermal differentiation, with special reference to UVB, CLCAs and hyaluronan* (Doctoral dissertation, Itä-Suomen yliopisto).
36. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
37. Harkemanne, E. (2023). *Early melanoma detection: today's first-line actors facing tomorrow's progress* (Doctoral dissertation, UCL-Université Catholique de Louvain).
38. Hayward, N. K., Wilmott, J. S., Waddell, N., Johansson, P. A., Field, M. A., Nones, K., ... & Mann, G. J. (2017). Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*, 545(7653), 175-180.
39. Huang, J., Chan, S. C., Ko, S., Lok, V., Zhang, L., Lin, X., ... & Wong, M. C. (2023). Global incidence, mortality, risk factors and trends of melanoma: a systematic analysis of registries. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24(6), 965-975.

40. Iznardo, H., Garcia-Melendo, C., & Yélamos, O. (2020). Lentigo maligna: clinical presentation and appropriate management. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 837-855.
41. Jihane, B. E. N. A. H. M. E. D. (2018). Le mélanome cutané: étude anatomoclinique de 27 cas.
42. Kittler, H. (2021). Evolution of the clinical, dermoscopic and pathologic diagnosis of melanoma. *Dermatology Practical & Conceptual*, 11(Suppl 1).
43. Kobangué, L., Koffi, B., Guéréndo, P., Bisséngué, P. R., & GbatoumbaV, L. F. (2013). Aspects épidémio-cliniques et anatomopathologiques du mélanome malin à Bangui, Centrafrique: à propos de 22 cas. *La Revue Médicale de Madagascar*, 3(3), 324-338.
44. Kouki, C., Sellami, K., Souissi, A., Hammami, H., Jones, M., Mokni, M., ... & Zeglaoui, F. (2023). Le mélanome en Tunisie: étude multicentrique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 3(8), A169-A170.
45. Li, C., Kuai, L., Cui, R., & Miao, X. (2022). Melanogenesis and the targeted therapy of melanoma. *Biomolecules*, 12(12), 1874.
46. Licata, G., Scharf, C., Ronchi, A., Pellerone, S., Argenziano, G., Verolino, P., & Moscarella, E. (2021). Diagnosis and Management of Melanoma of the Scalp: A Review of the Literature. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 1435-1447.
47. Lorbeer, F. K., Rieser, G., Goel, A., Wang, M., Oh, A., Yeh, I., ... & Hockemeyer, D. (2024). Distinct senescence mechanisms restrain progression of dysplastic nevi. *PNAS nexus*, 3(2), pgae041.
48. Maher, N. G., Scolyer, R. A., & Colebatch, A. J. (2023). Biology and genetics of acquired and congenital melanocytic naevi. *Pathology*, 55(2), 169-177.
49. Martel, J. (2001). *Dépistage des cancers cutanés et des lésions pré-cancéreuses*. John Libbey Eurotext.
50. Melab, M. (2023). *Le mélanome malin* (Doctoral dissertation, Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen).
51. Menche, N. (2023). *Biologie anatomie physiologie*. Elsevier Health Sciences.
52. Moreiras, H., O'Connor, C., Bell, M., & Tobin, D. J. (2021). Visible light and human skin pigmentation: The importance of skin phototype. *Experimental Dermatology*, 30(9), 1324-1331.
53. Mullenders, L. H. (2018). Solar UV damage to cellular DNA: from mechanisms to biological effects. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 17(12), 1842-1852.

54. Multedo, J. P. (2023). *Mésothérapie: Les dessous de la peau 2ème édition*. BoD-Books on Demand.
55. Newell, F., Johansson, P. A., Wilmott, J. S., Nones, K., Lakis, V., Pritchard, A. L., ... & Hayward, N. K. (2022). Comparative genomics provides etiologic and biological insight into melanoma subtypes. *Cancer discovery*, 12(12), 2856-2879.
56. Nurla, L. A., Wafi, G., Tatar, R., Dorobanțu, A. M., Chivu, M., Popa, L. G., ... & Orzan, O. A. (2024). Recent-Onset Melanoma and the Implications of the Excessive Use of Tanning Devices—Case Report and Review of the Literature. *Medicina*, 60(1), 187.
57. Ogata, D., Namikawa, K., Takahashi, A., & Yamazaki, N. (2021). A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification. *Japanese journal of clinical oncology*, 51(5), 671-674.
58. Olsen, C. M., Pandeya, N., Ragaini, B. S., Neale, R. E., & Whiteman, D. C. (2024). International patterns and trends in the incidence of melanoma and cutaneous squamous cell carcinoma, 1989–2020. *British Journal of Dermatology*, 190(4), 492-500.
59. Paluncic, J., Kovacevic, Z., Jansson, P. J., Kalinowski, D., Merlot, A. M., Huang, M. L. H., ... & Richardson, D. R. (2016). Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(4), 770-784.
60. Perlemuter, G. (2022). *Anatomie-Physiologie*. Elsevier Health Sciences.
61. Rahma, A., & Lane, M. E. (2022). Skin barrier function in infants: update and outlook. *Pharmaceutics*, 14(2), 433.
62. Raiah, M., Terki, K., Benrabah, L., Ammour, F., Lounis, A., & Fouatih, Z. A. (2022). Épidémiologie des cancers en Algérie, 1996–2019. *Bulletin du Cancer*, 109(9), 909-915.
63. Röcken, M., Schaller, M., Sattler, E., & Burgdorf, W. (2013). *Atlas de poche de dermatologie*. Lavoisier.
64. Rousi, E. (2022). *Melanoma in children, adolescents and young adults* (Doctoral dissertation, Väitöskirja. Turun yliopiston julkaisuja—Annales Universitatis Turkuensis. Sarja—Ser. D osa).
65. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., & Barsouk, A. (2021). Epidemiology of melanoma. *Medical sciences*, 9(4), 63.
66. Saidi, S. (2022). *Étude épidémiologique, descriptive et immunohistochimique du mélanome cutané* (Doctoral dissertation, Université Constantine 1 frères Mentouri).

67. Salim, E. I., Moore, M. A., Al-Lawati, J. A., Al-Sayyad, J., Bazawir, A., Bener, A., ... & Sobue, T. (2009). Cancer epidemiology and control in the arab world-past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10(1), 3-16.
68. Secinti, I. E., Gursoy, D., Erturk, T., Dede, I., Ozgur, T., & Dogan, E. (2021). Should we report Breslow density, a new concept in cutaneous melanoma?. *The Malaysian Journal of Pathology*, 43(3), 397-404.
69. Shain, A. H., & Bastian, B. C. (2016). From melanocytes to melanomas. *nature reviews Cancer*, 16(6), 345-358.
70. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7-30.
71. Slominski, R. M., Sarna, T., Płonka, P. M., Raman, C., Brożyna, A. A., & Slominski, A. T. (2022). Melanoma, melanin, and melanogenesis: The Yin and Yang relationship. *Frontiers in Oncology*, 12, 842496.
72. Stoufi, E. (2023). Pigmentary Disorders. In *Periodontal Manifestations of Local and Systemic Diseases: Color Atlas and Text* (pp. 87-91). Cham: Springer International Publishing.
73. Sullivan, R. J., & Flaherty, K. (2013). MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene*, 32(19), 2373-2379.
74. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
75. Suppa, M., Daxhelet, M., & Del Marmol, V. (2015). Dépistage du mélanome. *Revue médicale de Bruxelles*, 36(4), 255-259.
76. Talagas, M., Lebonvallet, N., Leschiera, R., Sinquin, G., Elies, P., Haftek, M., ... & Misery, L. (2020). Keratinocytes communicate with sensory neurons via synaptic-like contacts. *Annals of neurology*, 88(6), 1205-1219.
77. Tarak, D., Jamel, B. H., & Achraf, H. (2014). Le mélanome cutané: à propos de 200 cas. *La tunisie Medicale*, 92(08), 542-546.
78. Thiry, M., Antoine, N., Caudroy, S., Defaweux, V., Rigo, P., & Thelen, N. (2019). *Histologie générale: Exercices et méthodes*. Dunod.
79. Tímár, J., & Ladányi, A. (2022). Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *International journal of molecular sciences*, 23(10), 5384.

80. Touni, A. A., Shivde, R. S., Echuri, H., Abdel-Aziz, R. T., Abdel-Wahab, H., Kundu, R. V., & Le Poole, I. C. (2023). Melanocyte-keratinocyte cross-talk in vitiligo. *Frontiers in Medicine, 10*, 1176781.
81. Toussi, A., Mans, N., Welborn, J., & Kiuru, M. (2020). Germline mutations predisposing to melanoma. *Journal of cutaneous pathology, 47*(7), 606-616.
82. Vestita, M., Tedeschi, P., & Bonamonte, D. (2022). Anatomy and Physiology of the Skin. *Textbook of plastic and reconstructive surgery: basic principles and new perspectives*, 3-13.
83. Videira, I. F. D. S., Moura, D. F. L., & Magina, S. (2013). Mechanisms regulating melanogenesis. *Anais brasileiros de dermatologia, 88*, 76-83.
84. Warocquier, J., Miquel, J., Chirpaz, E., Beylot-Barry, M., & Sultan-Bichat, N. (2016, December). Données épidémiologiques des mélanomes cutanés à la Réunion en 2015. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 143, No. 12, pp. S313-S314). Elsevier Masson.
85. Waugh, A., Grant, A., & Cosserat, J. (2023). *Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. Elsevier Health Sciences.
86. Xayavong, A., Kivitz, A. J., Skelsey, M. K., Kleinmann, A. A., Rock, J., Huynh, S., ... & Clarke, L. (2023). 43687 Fitzpatrick Skin Phototypes: More than Just Skin Deep. *Journal of the American Academy of Dermatology, 89*(3), AB168.
87. Yang, K., Oak, A. S., Slominski, R. M., Brożyna, A. A., & Slominski, A. T. (2020). Current molecular markers of melanoma and treatment targets. *International journal of molecular sciences, 21*(10), 3535.



# Annexes

## Annexe I - Fiche d'exploitation et de collecte des données

### Identité :

- Nom : .....
- Prénom : .....
- Sexe : M  F
- Âge : ...
- Origine géographique : .....
- Profession : .....
- Niveau socio-économique : .....

### Antécédents :

#### ❖ Personnels :

- Exposition solaire : Oui  Non
- Phototype : I  II  III  IV  V  VI
- Lésions précancéreuses : Oui  Non

#### ❖ Familiaux :

- Cas similaires dans la famille :
- Autre : .....

### Examen clinique :

#### ❖ Examen clinique local :

- Nombre de lésion : .....
- Siège : .....
- Forme : .....
- Taille (cm) : .....
- Morphologie : .....
- Mobilité : Mobile  Fixe
- *De novo*  *nævus*
- Durée d'évolution : .....
- Caractéristiques : .....
- ✓ Contours : réguliers  Irréguliers
- ✓ Couleur : .....
- ✓ Ulcération : Oui  Non
- ✓ Primaire  Récidivante

#### ❖ Examen clinique régional :

- Métastases : cutanées  viscérales  Ganglionnaires  Pulmonaires

#### ❖ Examen clinique général :

### Diagnostic anatomo-pathologie :

- Sur biopsie simple
- Sur biopsie exérèse

❖ **Histologie :**

- Nombre mitoses : .....
- Nécrose :
- Ulcération :
- Pigmentation :
- Type histologique : .....
- Niveau d'invasion : .....
- Indice de Breslow : .....
- Niveau de Clark : .....
- Immuno-marqueurs : PS100  Vimentine  HMB45
- Biologie moléculaire :
  - ✓ Mutation *BRAF* : Oui  Non

**Bilan d'extension :**

❖ **Bilan d'extension local :**

- Radiographie locale : Fait  Non faite  Résultat : ....
- Échographie des aires ganglionnaires : Fait  Non faite  Résultat : ....

❖ **Bilan d'extension générale :**

- Radiographie thoracique : Fait  Non faite  Résultat : ...
- Échographie abdominale : Fait  Non faite  Résultat : ...
- TDM abdomino-pelvienne : Fait  Non faite  Résultat : ...
- TDM thoracique : Fait  Non faite  Résultat : ...
- Scintigraphie osseuse : Fait  Non faite  Résultat : ...
- Autres : .....

❖ Stade : .....

**Traitement :**

- Chirurgie :
- Chimiothérapie :
- Radiothérapie :
- Immunothérapie :

**Évolution :**

- Sur plan carcinologique : récurrence  métastase
- Bonne évolution : Oui  Non
- Décès : Oui  Non

# Résumés

# Statistical and genetic study of cutaneous melanoma in the Constantine region

## Abstract:

Melanoma is a cancer that develops at the expense of melanocytes and its incidence is low, although rising steadily compared with other skin tumors. Nonetheless, it accounts for the majority of deaths from skin cancer. It can be one of the most aggressive. In the metastatic stage, prognosis remains guarded despite recent therapeutic advances. At this stage, there is no curative treatment, and 5-year survival is poor. In Algeria, the epidemiological characteristics of the disease remain relatively unknown, hence the aim of this study.

This was a retrospective, descriptive statistical study of cutaneous melanoma cases diagnosed between January 01, 2019 and December 31, 2023, with a usable medical record. The variables studied were socio-demographic, clinical, histo-pathological and histologic prognosis characteristics. A total of 35 patients were included, 21 male and 14 female (M/F= 1.5), with a mean age of 56.97 ( $\pm$ 13.50) years. Comparison of the mean age at the onset of cutaneous melanoma between the two sexes showed a statistically insignificant difference ( $p= 0.8107$ ). In 82.86% of cases, the melanoma developed on healthy skin, while in 17.14%, the cancerization occurred on a pre-existing nevus. The lower limbs (heel and sole) were the most affected, with 54.29% (19 cases), a much higher proportion than the mucous membranes (11.43%), the head and upper limbs with the same frequency (8.57%). The nodular type, which has the poorest prognosis because it develops by descending deep into the skin layers, was the most frequent (40%), followed by acro-lentiginous (37.14%), and mixed acro-lentiginous/nodular forms (11.43%). Tumor thickness (Breslow index) was less than or equal to 1 mm for one patient (2.86%), and greater than 1.5 mm for 18 patients (51.34%), while for 45.71% (16 cases), the value of the Breslow index, which is very important in determining prognosis, was not specified. We also noted that 82.86% (29 cases) presented with ulceration; this parameter has an important pejorative value for prognosis, whatever the thickness of the tumor.

In our series, patients were diagnosed at a fairly late stage, with locoregional or visceral metastases (51.43%) and a high Breslow index (68.57%), reflecting the long time lapse between the appearance of lesions and the consultation to establish the diagnosis, and thus the lack in the region of effective means of screening and preventing patients at risk in our population. These data strongly suggest the need for more effective means of improving melanoma prevention.

Despite the fact that cutaneous melanoma is the most aggressive skin cancer, it remains associated with a good prognosis when diagnosed early, but no therapy is currently effective in treating the metastatic stage, notably due to its resistance to chemotherapeutic approaches, despite the recent development of targeted therapies. Delayed consultation appeared to be the main factor in poor prognosis in our study. Raising awareness among the general population and healthcare staff of the early signs of the disease would probably reduce morbidity and mortality.

**Keywords:** cutaneous melanoma, risk factors, genetic aspect, statistical study.

# دراسة إحصائية ووراثية للورم الميلانيني الجلدي بمنطقة قسنطينة

## الملخص:

الورم الميلانيني هو سرطان ينشأ على حساب الخلايا الميلانينية، نسبة حدوثه منخفضة على الرغم من تزايد المستمر، مقارنة بأورام الجلد الأخرى. ومع ذلك، فهو مسؤول عن غالبية الوفيات المرتبطة بسرطان الجلد. وهو أحد أنواع السرطان التي يمكن أن تكون الأكثر عدوانية. في المرحلة النقيلية، يظل تشخيص المرض تحت المراقبة على الرغم من التقدم العلاجي الأخير. في الواقع، في هذه المرحلة، لا يوجد علاج فعال والبقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات ضعيف. لا يعرف الكثير عن وراثيات هذا المرض في الجزائر، ومن هنا كان الهدف من هذه الدراسة.

هذه دراسة إحصائية وصفية بأثر رجعي لحالات سرطان الجلد الميلانيني التي تم تشخيصها في الفترة ما بين 1 جانفي 2019 و 31 ديسمبر 2023، ولها ملف طبي قابل للاستخدام. وكانت المتغيرات التي تمت دراستها هي الخصائص الاجتماعية الديموغرافية، التشريحية السريرية، النسيجية المرضية والنسجية التشخيصية. تم تضمين ما مجموعه 35 مريضا، 21 ذكرا و 14 أنثى (ذكر / أنثى = 1.5) بمتوسط عمر 56.97 (± 13.50) سنة. أشارت مقارنة متوسط عمر ظهور سرطان الميلانيني الجلدي بين الجنسين إلى أن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية ( $p=0.8107$ ). في 82.86% من الحالات، تطور الورم الميلانيني على جلد سليم، بينما في 17.14%، حدث السرطان على وحة موجودة مسبقاً.

الأطراف السفلية (الكعب ونعل القدم) هي الأكثر إصابة بنسبة 54.29% (19 حالة)، وهي نسبة أعلى بكثير من الأغشية المخاطية (11.43%)، الرأس والأطراف العلوية بنفس التكرار (8.57%). كان النوع العقدي الذي له أسوأ تشخيص لأنه يتطور في أعماق طبقات الجلد الأكثر تواتراً (40%)، يليه النوع الميلانيني النمشي بالنهايات (37.14%) ثم الأشكال المختلطة العقدي/النمشي بالنهايات (11.43%). كان سُمك الورم (مؤشر بريسلو) أقل من أو يساوي 1 مم لمريض واحد (2.86%)، وأكبر من 1.5 مم ل 18 مريضاً (51.34%)، بينما لم يتم تحديد قيمة مؤشر بريسلو الذي يعد مهماً جداً في تحديد التشخيص بالنسبة ل 45.71% (16 حالة). كما لاحظنا أيضاً أن 82.86% (29 حالة) كان لديهم تقرح؛ هذا المعيار له قيمة تنبؤية مهمة مهما كان سمك الورم.

في سلسلتنا، تم تشخيص المرضى في مرحلة متأخرة إلى حد ما مع وجود نقائل موضعية أو حشوية (51.43%) ومع ارتفاع مؤشر بريسلو (68.57%)، مما يعكس الوقت الطويل المنقضي بين ظهور الآفات والاستشارة لتحديد التشخيص وبالتالي عدم وجود وسائل فعالة للفحص والوقاية للمرضى المعرضين للخطر في منطقتنا. تشير هذه البيانات بقوة إلى الحاجة إلى تنفيذ وسائل أكثر فعالية لتحسين الوقاية من سرطان الجلد.

على الرغم من أن الورم الميلانيني الجلدي هو أكثر سرطانات الجلد شراسة، إلا أنه لا يزال مرتبطاً بالتشخيص المبكر للمرض، ولكن لا يوجد علاج فعال حالياً في علاج المرحلة المنتشرة، خاصةً بسبب مقاومته لمقاربات العلاج الكيميائي، على الرغم من التطور الحديث للعلاجات الموجهة.

يبدو أن تأخر الاستشارة هو العامل الرئيسي في سوء التشخيص في دراستنا. من المحتمل أن تساعد زيادة الوعي بين عامة السكان وموظفي الرعاية الصحية بالعلامات المبكرة للمرض في الحد من الاعتلال.

**الكلمات المفتاحية:** الورم الميلانيني الجلدي، عوامل الخطر، الجانب الوراثي، دراسة إحصائية.

**Étude statistique et génétique du mélanome cutané dans la région de Constantine****Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

Le mélanome est un cancer développé aux dépens des mélanocytes, dont l'incidence est faible bien qu'en constante augmentation, comparativement avec les autres tumeurs cutanées. Néanmoins, il est responsable de la majorité des décès liés aux cancers de la peau. Il fait partie des cancers pouvant être les plus agressifs. Au stade métastatique, son pronostic reste réservé malgré les récents progrès thérapeutiques. En effet, à ce stade, il n'existe pas de traitement curatif et la survie à 5 ans est faible. En Algérie, ses caractéristiques épidémiologiques restent assez méconnues d'où le but de cette étude.

Il s'agit d'une étude statistique descriptive, rétrospective, recensant les cas de mélanomes cutanés diagnostiqués entre le 01 janvier 2019 et le 31 décembre 2023, et ayant un dossier médical exploitable. Les variables étudiées étaient les caractéristiques socio-démographiques, anatomo-cliniques, histo-pathologiques et histo-pronostiques. Au total, 35 patients étaient inclus, 21 de sexe masculin et 14 de sexe féminin (H/F= 1,5) avec un âge moyen de 56,97 ans ( $\pm$  13,50) ans. La comparaison des moyennes d'âge de survenue du mélanome cutané entre les deux sexes a indiqué que la différence est statistiquement non significative ( $p= 0,8107$ ). Dans 82,86% des cas, le mélanome s'est développé sur une peau saine, alors que pour 17,14%, la cancérisation s'est faite sur un naevus préexistant. La localisation des membres inférieurs (talon et plante du pied) était la plus touchée avec 54,29%, proportion largement supérieure aux muqueuses (11,43%), la tête et les membres supérieurs avec la même fréquence (8,57%). Le type nodulaire, dont le pronostic est le plus sombre du fait qu'il se développe en descendant en profondeur dans les couches de la peau, était le plus fréquent (40%), suivi par l'acro-lentigineux (37,14%), et les formes mixtes acro-lentigineuses/nodulaires (11,43%). L'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow) était inférieure ou égale à 1 mm pour un des patients (2,86%), et supérieure à 1,5 mm pour 18 patients (51,34%), alors que pour 45,71% (16 cas), la valeur de l'indice de Breslow qui est très importante pour déterminer le pronostic n'a pas été précisée. Nous avons noté également que 82,86% (29 cas) présentaient une ulcération ; ce paramètre a une valeur péjorative importante pour le pronostic, quelle que soit l'épaisseur de la tumeur. Dans notre série, les malades étaient diagnostiqués à un stade assez tardif avec des métastases locorégionales ou viscérales (51,43%) et avec un indice de Breslow élevé (68,57%), ce qui reflète un laps de temps important écoulé entre l'apparition des lésions et la consultation pour établir le diagnostic et ainsi le manque dans la région des moyens efficaces de dépistage et de prévention des patients à risque dans notre population. Ces données suggèrent fortement la nécessité de mise en œuvre des moyens plus efficaces pour l'amélioration de la prévention du mélanome.

En dépit du fait que le mélanome cutané est le cancer de la peau le plus agressif, il reste associé à un bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué précocement, mais aucune thérapie ne permet actuellement de traiter de manière efficace le stade métastatique, notamment en raison de sa résistance aux approches chimio-thérapeutiques, et ce malgré le développement récent de thérapies ciblées. Le retard à la consultation semblait être le principal facteur de mauvais pronostic dans notre étude. Une sensibilisation de la population générale et du personnel de santé sur les signes précoces de la maladie permettrait probablement de réduire la morbidité.

**Mots-clefs :** mélanome cutané, facteurs de risque, génétique, étude statistique.

**Laboratoires de recherche :** Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université Frères Mentouri - Constantine 1)

**Président :** CHAOUI Naouel (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** REZGOUN Mohamed Larbi (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur :** CHELLAT Djalila (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).