

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 162

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S Anatomie et Cytologie Pathologiques

PAR
FATTORI Antonin
Né le 04/08/1991 à Schiltigheim

Proliférations mélanocytaires de diagnostic histologique difficile :

Étude de la place de l'immunomarquage anti-PRAME.

Présidente de thèse : Pr Marie-Pierre CHENARD

Directeur de thèse : Pr Bernard CRIBIER

Assesseurs : Dr Mona MITCOV, Dr Cédric LENORMAND

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
- (1983-1989)
- (1989-1994)
- (1994-2001)
- (2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUDES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Selamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepleierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepleierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies vraies et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hautepleierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepleierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Faorice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepleierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepleierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeyre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepeyre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeyre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeyre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeyre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepeyre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeyre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0154	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0284	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0285	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0287	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0289	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0290	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0252	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmade
LIPSKER Dan P0293	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0294	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (Option : Cancérologie)
MARX Manuel P0298	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0299	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion (Option Hématologie Biologique)
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (Option Radiothérapie biologique)
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgences (Option : Médecine d'urgences)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/HautePierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0162	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de HautePierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'HépatO-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCÌ Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGEMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoit M0061 / P0224	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0195	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Frands P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de HautePierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'HépatO-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital HautePierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Geriatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Roberisau	51.01 Option : Geriatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0301	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur
 (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
 (3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017
 (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017
 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> - Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

M0142			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cythille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0115		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAL Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoit M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeirre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeirre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeirre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0054		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeirre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepeirre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepeirre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepeirre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepeirre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepeirre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepeirre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian F0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72: Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pré Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Céleste	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatre)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.99
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.16	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moleculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique med.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Blot. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.05	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.05.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.06
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Amand (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.66

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Straus" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) -

45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A Madame la Professeure Marie Pierre Chenard,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous m'avez soutenu et guidé dès mes premiers jours d'internat et su me transmettre votre rigueur de travail et votre passion pour notre belle spécialité. Je vous remercie pour vos enseignements et vos encouragements à persévérer dans mes apprentissages.

Merci de diriger le Département de Pathologie avec tant d'exemplarité et d'humanité. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Dr Mona Mitcov

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury thèse. Vous m'avez soutenu et guidé durant tout ce travail et permis de le mener à bien. J'ai énormément appris à vos côtés durant ces deux semestres passés en Dermatologie et vous remercie pour la confiance que vous me témoignez. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Dr Cédric Lenormand

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et vos enseignements rigoureux. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Bernard Cribier

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir soutenu et donné la liberté de mener à bien ce travail. Merci de m'avoir accueilli au sein de votre service et de m'avoir donné l'opportunité de découvrir la dermatopathologie et son histoire.

A Claire, Coralie, Luc et aux techniciennes d'immunohistochimie, Martine, Fabienne, Angélique et Mathilde qui se sont chargés de la partie technique de ce travail, et qui ont permis de mener à bien ce projet. Merci pour votre efficacité et votre disponibilité.

A l'ensemble des médecins du département de pathologie de Strasbourg,

Aux docteurs Noëlle Weingertner, Gerlinde Averous, Benoît Lhermitte, Véronique Lindner, Alina Nicolae, Alina Onéa, Jérôme Olagne, Béatrice Lannes, Pauline Le Van Quyen et Laetitia Oertel-Volpe, merci pour votre disponibilité, votre pédagogie et votre gentillesse. Vous avez tous participé à ma formation durant ces six longues années d'internat et je vous en remercie chaleureusement. J'ai hâte de poursuivre ma formation à vos côtés !

A toute l'équipe technique du département de pathologie de Strasbourg, merci pour votre bienveillance et votre efficacité. **A Fabien, Ludivine et Alex,** merci pour vos enseignements de la macroscopie et pour votre bonne humeur au quotidien.

A toute l'équipe du service d'anatomie et de cytologie Pathologiques de Colmar, merci d'avoir rendu mon premier stage d'internat agréable et formateur.

A toute l'équipe du service de dermatologie de Strasbourg, j'ai apprécié ces deux semestres passés avec vous. Merci pour vos enseignements divers et variés qui m'ont permis de reprendre contact avec la clinique.

A mes cointernes et anciens cointernes

Lucie, c'était un plaisir et un honneur de travailler et de progresser à tes côtés pendant ces cinq années d'internat que nous avons partagés. Tu es un modèle de rigueur et de constance. Je te remercie pour ta bienveillance à toute épreuve.

Thibaut, Aude, Louis, Sylvain, Lucas, Naomi, Nissrine, Anne et Marion merci pour votre bonne humeur et votre implication dans le travail. C'est un réel plaisir de travailler avec vous tous !

A mes cointernes de Dermatologie, merci de m'avoir accueilli et intégré à l'équipe. C'était un plaisir de réaliser mon dernier semestre d'internat avec vous.

A toute l'équipe de l'IGBMC, à Philippe, Justine et Alexandra, à vos côtés j'ai découvert le monde de la recherche. Merci de m'avoir épaulé et soutenu pendant cette année de master.

A Jean-Marie Parratte, merci d'avoir pris le temps de lire et de corriger mon travail de thèse. Grâce à vous, j'ai un peu moins peur d'y déceler des coquilles.

A mes amis,

A toute l'équipe du melon de Cavaillon, Justine, Pierre-Yves, Zoé, Valentine, Marie-Noëlle, Thomas, Laurence, Olivier, Bastien, Léa, Ludovic, Solène, Stéphane et Clarisse, merci d'avoir rendu ces années d'externat aussi drôles et agréables. Vous êtes tous géniaux, merci d'être là.

A tous mes amis du Club du Kiff, Jonathan, Juliette, Fabrice, Julie, Hector, Aude, Claire, Cécile, Célia, Arielle, Cyprien, Etienne, Chloé, Sébastien, Olivier... avec qui j'ai vécu pleins d'aventures et de moments extraordinaires. Vous m'avez toujours soutenu et avez été une véritable bouffée d'oxygène pendant ces longues années d'études, merci mille fois. Je suis plus qu'heureux que malgré nos trajectoires de vies très diverses, nous restions toujours aussi proches. Je vous aime tous.

A Mathieu et Erwann, c'est toujours un plaisir de se retrouver et de partager nos visions de la vie autour d'une pizza ou pendant une partie de poker. Merci d'être là les amis.

A Charlélie, avec qui j'ai partagé l'épreuve de la P1. Je suis heureux de pouvoir te compter parmi mes amis proches depuis le lycée, et ce malgré la distance qui nous sépare maintenant. J'ai adoré tous les moments qu'on a partagé à refaire le monde et à se contredire. J'ai hâte de vous revoir toi et **Nora** et de découvrir votre petit bout.

A Maxime, avec qui j'ai aussi partagé l'épreuve de la P1, deux fois (en plus du collège et du lycée). Toi et **Camille** vous êtes des amis en or, toujours joyeux et bienveillants, je vous aime.

A Timothée, Julia, Charlotte et Nicolas, avec qui on partage tous ces bons moments depuis le début de l'internat, entre soirées, voyages et autres cueillettes de champignon ou cours de danse. J'adore votre joie de vivre et notre complicité. Je sais que je peux compter sur chacun de vous 4 et je suis heureux de vous avoir comme amis.

A ma famille,

A mon père, merci de m'avoir encouragé à entreprendre ces belles études et de m'avoir soutenu pendant ces longues années. Je te suis reconnaissant de m'avoir laissé la liberté et le temps de trouver ma voie et de m'épanouir. Merci à **Sylvie** pour ta bienveillance et ton soutien.

A ma mère, merci de m'avoir soutenu pendant ces longues études et pendant toute ma scolarité. Merci d'être toujours présente et disponible, et de veiller à mon bien-être.

Je sais que je dois ma réussite à votre implication et vos sacrifices.

A mon frère, merci d'être présent, pour ton aide, tes encouragements et pour ces bons moments passés avec **Yuri**.

A ma belle-famille, Lucien, Nathalie, Marie et Nicolas, merci de m'avoir accueilli si chaleureusement dans votre famille. Merci pour tous ces bons moments que l'on partage avec **Corentin** et **Valentine**. Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre soutien sans failles, pour votre bienveillance et pour tout ce que j'apprends à vos côtés.

A mes grands-parents et mes grandes tantes ainsi qu'à toute ma famille, cousines, cousin, tantes et oncles, merci pour votre aide et pour tous ces moments heureux passés à vos côtés. J'espère vous rendre fiers.

Et enfin à **Clara**, ma bien-aimée, merci pour ton soutien indéfectible, pour ta confiance, ton amour et tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je t'aime.

Tables des matières

1	Première partie : Introduction	18
1.1	Le mélanome cutané	18
1.1.1	Historique	18
1.1.2	Epidémiologie	21
1.1.3	Classifications anatomo-clinique et histo-moléculaire	23
1.2	Le diagnostic des tumeurs mélanocytaires d'interprétation histologique difficile	43
1.2.1	Définitions	43
1.2.2	Les tumeurs mélanocytaires ambiguës « superficielles »	43
1.2.3	Les tumeurs mélanocytaires ambiguës « épaisses ».....	46
1.2.4	Outils diagnostiques	50
1.3	L'Immunomarquage de PRAME.....	53
1.3.1	Généralités.....	53
1.3.2	L'immunomarquage de PRAME dans le mélanome.....	58
2	Deuxième partie : Article	62
2.1	Summary :	63
2.2	Introduction.....	64
2.3	Materials and methods	66
2.3.1	Case selection and subclassification.....	66
2.3.2	PRAME Immunohistochemistry and interpretation.....	68
2.4	Results.....	69
2.4.1	Description of the cohort and classification	69
2.4.2	PRAME IHC interpretation and correlation with the final diagnosis	72
2.4.3	Correlation of PRAME IHC with molecular findings	76
2.5	Discussion and Conclusion.....	77
3	Troisième partie : Discussion	85
4	Quatrième partie : Conclusions	96
5	Abréviations	99
6	Annexes	100
7	Bibliographie	102

1 Première partie : Introduction

1.1 Le mélanome cutané

Le mélanome cutané est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes cutanés. Les mélanocytes sont des cellules de forme dendritique localisées essentiellement dans l'épiderme, l'épithélium pileux, l'épithélium des muqueuses, la matrice unguéale et l'iris. Ce sont des cellules spécialisées dans la production et le transfert de la mélanine, le pigment à l'origine de la couleur de la peau, des poils, des muqueuses et des yeux. Les mélanocytes, qui dérivent de la crête neurale, représentent après les kératinocytes, le deuxième type cellulaire le plus abondant de l'épiderme (1).

1.1.1 Historique

Les premières références à la notion de cancer en tant qu'entité pathologique sont anciennes et remontent au IV^{ème} siècle avant J.-C. avec l'introduction par Hippocrate des termes de « carcinome » et de « squirrhe » qui fut traduit plus tard par le mot « cancer » (2). A la suite des travaux de Galien (II^{ème} siècle après J.-C.), le cancer restera considéré pendant près de 15 siècles comme « la conséquence directe d'un excès de bile noire » et comme une maladie générale dont les seules manifestations sont locales (3). L'introduction de la notion de « tissu » par Xavier Bichat (1771-1802) puis de la « théorie cellulaire » par Rudolf Virchow (1821-1902) vont progressivement permettre d'identifier la nature tissulaire puis cellulaire des tumeurs malignes. A la même

époque, les travaux de Claude-Anthelme Récamier (1774-1852) feront progresser la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse avec l'introduction de la notion de « métastase » (4).

La première description du mélanome comme entité pathologique a été faite en 1812 par René Laennec (1781-1826) sous le terme de « mélanose », désignant une « tumeur noire » (5). Le terme de « mélanome » sera introduit quelques années plus tard par Robert Carswell (1793- 1857), professeur d'anatomie pathologique londonien, dans son œuvre « *Pathological Anatomy : Illustrations of the elementary forms of disease* » (6). L'apport du médecin anglais William Norris (1792- 1877) qui publia en 1857 une série de 8 cas de mélanome fut considérable. Il souligna l'existence d'une relation entre les nævus et les mélanomes, introduisit la notion d'hérédité en décrivant des cas « familiaux » de la maladie et remarqua l'existence d'une relation entre le phototype des patients et l'incidence du mélanome. Déjà à cette époque, l'exérèse précoce avec marge de tissu sain était considérée comme la meilleure des options thérapeutiques (7). Les travaux de Sir James Paget (1814-1899), chirurgien et anatomo-pathologiste britannique, permirent de faire considérablement évoluer la compréhension de l'histoire naturelle du mélanome, avec l'introduction du concept de progression de la tumeur selon une phase de croissance « horizontale » (CTH) puis une phase de croissance « verticale » (CTV) (8). Progressivement, grâce à des observations cliniques rigoureuses et des études épidémiologiques méthodiques, différents sous-types de mélanomes ont été décrits, chacun caractérisé par son

histoire naturelle et son aspect anatomoclinique. La première description des entités actuelles de lentigo et de lentigo malin a été faite en 1894 par le médecin britannique Jonathan Hutchinson (1828—1913) (9). Cette description a été complétée quelques mois plus tard par William Dubreuilh (1857-1935), premier titulaire de la chaire des maladies cutanées et syphilitiques à la Faculté de Médecine de Bordeaux, qui décrit une « affection assez singulière (...) qui débute par une macule noire variable de forme et d'étendue, au voisinage de laquelle peut apparaître tôt ou tard une tumeur maligne » et qu'il désigna sous le terme de « mélanose circonscrite pré-cancéreuse » (10,11). Le lien entre l'exposition au rayonnement solaire et le risque de survenue de mélanome sera établi par le mathématicien Australien Henry Lancaster (1913-2001) en 1956 sur la base d'études épidémiologiques (12). Quelques années plus tard, l'ancienne idée selon laquelle les mélanomes dérivent systématiquement de la transformation d'un naevus préexistant a été réfutée par Wallace Clark (1924-1997) qui publia en 1969 une série de 209 cas de mélanome, parmi lesquels seulement 9,6% étaient associés à un nævus (13). Quelques années auparavant, en 1966, Clark montrait l'existence d'une relation statistique forte entre la profondeur d'infiltration de la prolifération mélanocytaire maligne (évaluée au microscope) et le pronostic et proposait une classification en 5 niveaux de profondeur. En 1970, cette classification pronostique est complétée par le travail d'Alexander Breslow (1928-1980) qui montrait que la hauteur verticale de la tumeur mesurée histologiquement est le paramètre le plus significativement

corrélé au pronostic (14). Ces travaux pionniers de Clark et Breslow sur l'établissement de paramètres histologiques corrélés au pronostic du mélanome sont encore d'actualité et utilisés de nos jours.

Le traitement chirurgical, avec l'exérèse large et précoce de la lésion parfois associée à l'exérèse des ganglions lymphatiques de drainage régionaux, est la stratégie thérapeutique de référence dès le milieu du XIX^{ème} siècle. A la fin du XX^{ème} siècle et au début du XXI^{ème} siècle, divers protocoles de chimiothérapies associés ou non à une immunothérapie sont proposés pour les malades atteints de mélanome à un stade avancé, dont les résultats en termes de survie sont mitigés. A cette même période, des progrès spectaculaires dans la compréhension de la biologie du mélanome sont réalisés, avec notamment la découverte de mutations récurrentes impliquées dans l'oncogenèse des mélanomes. Ces avancées incluent notamment l'identification de la mutation conductrice *BRAFV600E* qui débouchera, au début des années 2010, à la mise sur le marché de thérapies ciblées inhibant sélectivement la voie des MAPkinase (le vémurafinib et le dabrafénib). L'utilisation de ces thérapies ciblées, ainsi que la découverte de l'efficacité antitumorale des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ipilimumab et nivolumab notamment) contribueront à révolutionner le pronostic des malades atteints de mélanome à un stade avancé.

1.1.2 Epidémiologie

Le mélanome cutané est de la loin la forme la plus fréquente de mélanome et représente entre 2 et 3% de l'ensemble des cancers solides. Son incidence est

en constante augmentation dans le monde depuis plus de 30 ans et atteignait plus de 300'000 nouveaux cas en 2020 avec, pour la même année, un nombre de décès évalué à plus de 57'000. Il existe une grande disparité des taux d'incidence du mélanome cutané selon la latitude géographique et l'origine ethnique des populations, avec des taux particulièrement élevés en Nouvelle-Zélande, en Australie et aux Etats-Unis (15).

Sur le continent européen, cette disparité des taux d'incidence du mélanome cutané est particulièrement marquée, avec l'existence d'un gradient nord-sud et ouest-est, les taux étant les plus élevés dans les pays du nord-ouest du continent, atteignant au maximum 29,6 cas pour 100'000 habitants en Norvège, et les plus faibles dans les pays du sud-est, avec le taux le plus faible en Roumanie (3,4 cas pour 100'000 habitants). Le taux d'incidence moyen en Europe était de 13,5 cas pour 100'000 habitants en 2019 (16,17).

En France, l'incidence du mélanome cutané était de 15'513 nouveaux cas en 2018 pour un nombre de décès évalué à 1975 cette même année. Il s'agit du cancer solide dont l'incidence a le plus augmenté entre 1990 et 2018, avec, pendant cette période, une augmentation moyenne du taux de l'incidence de 4% chaque année (18).

Lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce et localisé, le mélanome cutané est un cancer de bon pronostic après exérèse chirurgicale, avec un taux de survie relative de 89% à 5 ans. Pour les mélanomes cutanés d'emblée métastatiques au moment du diagnostic, le pronostic reste mauvais, malgré les avancées

thérapeutiques récentes (immunothérapies et thérapies ciblées), avec un taux de survie relative à 5 ans de 18 % (19).

1.1.3 Classifications anatomo-clinique et histo-moléculaire

La première classification anatomo-clinique et pronostique des mélanomes a été proposée simultanément par Clark *et al.* (13) et McGovern *et al.* (20) à la fin des années 1960. Cette classification reconnaît trois sous-types principaux et reprend la notion de progression tumorale proposée par Sir James Paget, caractérisée par la succession d'une phase initiale de CTH suivie d'une phase d'invasion dermique, dite de CTV. Selon la localisation anatomique de la lésion, le degré de dégâts actiniques des tissus environnants, l'existence d'une phase initiale de CTH et son aspect, cette classification distingue les « mélanomes survenant sur les taches mélanotiques de Hutchinson » (actuel mélanome sur lentigo malin), les « mélanomes pagétoïdes » (actuel mélanome superficiel extensif) et les mélanomes nodulaires.

Des données épidémiologiques plus récentes ainsi que l'avancée de la compréhension des mécanismes moléculaires oncogéniques ont progressivement permis d'affiner cette classification. La classification actuellement utilisée (21), dérivée des travaux de Bastian *et al.* en 2014 (22), repose sur l'intégration de données cliniques, histologiques et moléculaires. Cette classification distingue les mélanomes survenant sur peau photo-exposée, pour lesquels l'exposition aux rayons ultra-violet (UV) joue un rôle important dans les mécanismes moléculaires oncogéniques, des mélanomes survenant sur peau non insolaire.

Les mélanomes survenant sur peau photo-exposée sont divisés en deux groupes selon leur aspect histologique et le degré de dommages solaires cumulés (DSC). Les DSC sont évalués histologiquement par une gradation de l'importance de l'élastose actinique observée dans le tissu environnant la tumeur (23) (*Annexe I*). On distingue ainsi les mélanomes survenant sur peau photo-exposée avec DSC faibles de ceux survenant sur peau avec DSC élevés. Cette distinction repose sur l'identification de mécanismes moléculaires oncogéniques distincts entre ces deux sous-types de mélanomes.

Les mélanomes avec DSC faibles correspondent principalement aux mélanomes superficiels extensifs. Ceux-ci sont caractérisés d'un point de vue histologique par l'existence d'une phase initiale de CTH d'aspect pagétoïde et d'un point génétique par une fréquence élevée de mutation de *BRAF p.600*. Une petite proportion de mélanomes nodulaires, caractérisés histologiquement par l'absence de phase de CTH identifiable, partage des caractéristiques épidémiologiques et génétiques avec ce groupe de tumeurs et y est rattaché. L'hypothèse actuellement envisagée est que la phase de CTH de ces mélanomes est rapidement télescopée par l'apparition d'un nodule à croissance verticale rapide. Les mélanomes à DSC élevés sont associés à une exposition solaire importante et chronique et surviennent préférentiellement en peau photo-exposée chez les sujets âgés de phototype clair. Ils correspondent essentiellement aux mélanomes sur mélanose de Dubreuilh (lentigo malin). Ils se caractérisent histologiquement par une phase de CTH d'aspect lentigineux et

d'un point de vue génétique par une fréquence élevée de mutations de *NF1*, *NRAS* et *c-Kit*. Le mélanome desmoplastique ainsi qu'un sous-groupe de mélanome nodulaire sont également rattachés à ce groupe de tumeurs en raison de similitudes épidémiologiques et génétiques.

Les mélanomes survenant sur peau non insolaire, pour lesquels les mécanismes moléculaires oncogéniques semblent totalement indépendants de l'exposition aux rayons UV, sont subdivisés en plusieurs entités selon leurs aspects cliniques, histologiques et moléculaires. On distingue notamment le mélanome acrolentigineux, la tumeur maligne de Spitz, le mélanome survenant sur naevus bleu et le mélanome survenant sur naevus congénital géant. Cette classification est résumée en *Annexe 2*.

1.1.3.1 Mélanome avec DSC faibles / Mélanome superficiel extensif (SSM)

Le mélanome superficiel extensif est le sous-type le plus fréquent de mélanome dans les pays occidentaux (24). Il survient habituellement sur peau photo-exposée de manière intermittente avec DSC faibles. Les facteurs de risque influençant la survenue de cette tumeur sont la répétition d'érythème solaire dans l'enfance, l'exposition solaire intermittente chez des sujets à peau claire durant la vie adulte (« exposition solaire durant le week-end et les vacances ») et l'exposition UV en cabine de bronzage (25–27). Ces facteurs de risque, liés à l'exposition intermittente aux rayons UV, expliquent les localisations

anatomiques préférentielles de ces tumeurs : la région dorsale chez l'homme et les faces postérieures des membres inférieurs chez la femme (28). D'un point de vue clinique, l'aspect habituel du SSM est celui d'une tache pigmentée initialement indiscernable d'un naevus banal. Cette tache s'étend progressivement radialement (phase de CTH), de manière généralement asymétrique et irrégulière puis devient infiltrée et forme une plaque pigmentée plus ou moins épaisse (phase de CTV) (29). Il est à noter que, selon les études, 20% à 40% des SSM surviennent sur un naevus préexistant. Celui-ci représente le précurseur putatif de la prolifération mélanocytaire maligne (30–32). Histologiquement, le SSM est une lésion asymétrique et mal limitée mesurant habituellement plus de 6 mm de grand axe. Il se caractérise principalement par l'aspect de sa composante tumorale intra-épidermique. Celle-ci est faite d'une prolifération de mélanocytes atypiques de grande taille, parfois d'aspect épithélioïde, à cytoplasme souvent chargé de pigment mélanique poussiéreux et à noyau volumineux ($>1,5$ x le noyau des kératinocytes basaux) et irrégulier. Ces cellules tumorales se disposent sous la forme de thèques irrégulières en taille et en forme le long de la jonction dermo-épidermique. Il s'y associe des migrations trans-épidermiques (migrations pagétoïdes) de thèques et de cellules tumorales isolées irrégulièrement réparties dans la lésion (sur plus de $0,5$ mm²). Dans le derme sous-jacent, on observe souvent une stroma-réaction plus ou moins associée à des thèques et des plages de cellules tumorales infiltrantes présentant une activité mitotique augmentée (> 1 mitose/mm²) (phase de CTV).

En immunohistochimie, les cellules tumorales présentent fréquemment une perte complète ou partielle d'expression de la protéine p16 et un indice de prolifération Ki67 > 10 %. Dans la plupart des cas, on trouve des lésions d'élastose actinique faible ou modérée dans le derme (telles que définies en *Annexe 1*). D'un point de vue pratique, il est recommandé de classer les mélanomes survenant sur peau avec DSC élevés mais présentant des aspects histologiques typiques de SSM (migrations pagétoïdes multiples, grands mélanocytes au cytoplasme pigmenté, architecture thécale prédominante...) ou survenant sur naevus préexistant dans le sous-type des SSM (33).

Les mélanomes avec DSC faibles sont très majoritairement caractérisés d'un point de vue génétique par une mutation considérée comme conductrice (« driver ») dans ces néoplasmes, la mutation de l'oncogène *BRAF*. *BRAF*, situé sur le chromosome 7, codant pour la synthèse d'une sérine/thréonine kinase appartenant à la famille des « MAP kinase » (« Mitogen-activated kinases »), la protéine B-Raf. Comme les autres MAP-kinases, cette protéine est un proto-oncogène impliqué dans la régulation du cycle cellulaire. La mutation de *BRAF* majoritairement trouvée dans les SSM aboutit à la substitution d'un résidu valine par un résidu d'acide glutamique en position 600 de la protéine B-Raf (mutation dite BRAFp.V600E) (34). La protéine B-Raf mutée devient constitutionnellement active et déclenche une cascade intra-cellulaire qui favorise la progression dans le cycle cellulaire et la division cellulaire. L'un des modèles actuels de compréhension de l'histoire naturelle de ces tumeurs postule

l'existence d'un lien phylogénétique entre le naevus, qui représenterait le précurseur tumoral, et les mélanomes invasifs. Il existerait ainsi une progression linéaire avec un passage successif d'une tumeur bénigne (le naevus) à une tumeur « intermédiaire » (le naevus dysplasique ou mélanocytome), puis à une tumeur maligne d'abord *in situ* puis invasive. Cette progression tumorale serait expliquée par l'accumulation successive de mutations génétiques induites par l'exposition aux rayons UV, avec augmentation graduelle de la charge mutationnelle. Dans ce modèle, la mutation BRAFp.V600E, qui est trouvée dans la plupart des naevus communs, survient très précocement et est considérée comme l'évènement initiateur de l'oncogenèse, tandis que les tumeurs intermédiaires et les mélanomes invasifs sont caractérisés respectivement par une mutation du promoteur de *TERT* et par une inactivation hétérozygote de *CDKN2A* (22,35–37). Il est cependant important de noter que l'écrasante majorité des naevus sont des lésions stables ou régressives et que leur risque de transformation maligne est estimé à moins de 1/33'000 par an (38,39). D'autres modèles ont été proposés pour intégrer le fait qu'environ deux tiers des SSM surviennent sans précurseurs identifiables : il s'agit de modèles de progression non linéaire dans lesquels la transformation oncogénique survient à la suite de l'acquisition tardive d'une mutation sur la voie des MAP kinase (mutation de *BRAF*, *NRAS*) dans un mélanocyte « sensibilisé » par des mutations préalables (*PTEN* ou *CDKN2A* notamment) (32,35,40).

*1.1.3.2 Mélanome avec DSC élevés / Lentigo malin (LM) et
mélanome sur lentigo malin (LMM)*

Le LMM correspond à une prolifération mélanocytaire maligne invasive survenant sur un précurseur malin *in situ*, le LM. Par définition, cette tumeur apparaît sur peau avec DSC élevés (DSC grade 3) et survient donc très majoritairement chez le sujet âgé en zone exposée de façon chronique aux rayons UV du soleil (visage, cuir chevelu, oreilles et région cervicale) (41). Cliniquement, le LM se présente comme une tache pigmentée d'extension progressive, asymétrique et aux limites irrégulières. Cette lésion correspond histologiquement à la phase de croissance horizontale de la tumeur. L'apparition d'une phase de CTV, qui définit le LMM, transforme progressivement la lésion en une plaque pigmentée infiltrée plus ou moins épaisse. Il est intéressant de noter que ces lésions ne sont habituellement pas associées à un précurseur tumoral bénin et surviennent donc *de novo* sur une peau avec DSC élevés. Comme le SSM, le LMM se caractérise histologiquement par l'aspect de sa composante tumorale intra-épidermique qui est à évaluer préférentiellement à la périphérie de la lésion. Celle-ci correspond à une prolifération mélanocytaire d'architecture lentigineuse (par cellules isolées), généralement continue, dans la couche basale de l'épiderme. Au centre de la tumeur, quelques thèques peuvent également être observées. L'aspect cytologique des cellules néoplasiques est variable, allant de petites cellules à cytoplasme exigu à de volumineuses cellules épithélioïdes ou parfois fusiformes, avec un noyau généralement

hyperchromatique et irrégulier. En regard, des lésions marquées d'élastose actinique sont observées dans le derme (grade 3) et l'épiderme est généralement atrophique, avec un relief papillomateux partiellement effacé et des crêtes épidermiques raccourcies. La composante tumorale infiltrante est peu caractéristique et son aspect est habituellement similaire à celui observé dans les SSM. Les limites latérales de la tumeur sont fréquemment très mal définies avec des cellules clairement tumorales qui s'étendent bien au-delà des limites macroscopiques de la lésion. Cette extension tumorale explique le taux élevé de récurrences locales après exérèse et justifie une excision chirurgicale avec marge plus élevée (34,42,43). D'un point de vue génétique, le LMM se caractérise par des mutations génétiques conductrices différentes de celle observé dans le SSM. Ainsi, les mutations habituellement trouvées dans ces tumeurs concernent *NF1*, *NRAS* ou plus rarement *KIT*. Des mutations de *BRAF*, autres que p.V600E (notamment p.V600K) sont également identifiées. Ces tumeurs se caractérisent génétiquement par une charge mutationnelle élevée avec signature mutationnelle liée aux rayons UV (22,44,45). En raison de ces particularités génétiques, la prise en charge thérapeutique des LMM métastatiques (par immunothérapie et thérapies ciblées) est différente de celles proposées dans les SSM (44,46).

1.1.3.3 Mélanome avec DSC élevés / Mélanome desmoplastique

Le mélanome desmoplastique est une tumeur rare qui représente entre 1% et 4% de l'ensemble des mélanomes. Il survient préférentiellement sur une peau

chroniquement photo-exposée avec DSC élevés (visage, cuir chevelu, oreilles et région cervicale). L'âge médian au diagnostic est de 65 ans et il existe une légère prédominance masculine. Il se manifeste par une lésion rétractile mal limitée et indurée, non pigmentée dans la moitié des cas, pouvant être confondue cliniquement avec une cicatrice, un carcinome basocellulaire ou un histiocytofibrome (47). Histologiquement, le mélanome desmoplastique se caractérise par une prolifération tumorale de siège dermique, de cellularité variable, faite de mélanocytes fusiformes à noyaux allongés peu ou modérément atypiques. Les cellules se disposent le plus souvent aléatoirement, ou plus rarement selon une architecture storiforme, entre d'épaisses fibres de collagène. Cette prolifération tumorale s'étend souvent dans l'hypoderme avec des images fréquentes (environ 30% des cas) d'engainement péri-nerveux. En regard de la tumeur, l'épiderme est généralement atrophique et le derme présente des lésions marquées d'élastose actinique (grade 3). De manière caractéristique, le stroma tumoral renferme fréquemment des agrégats lympho-plasmocytaire proéminents (48). En immunohistochimie, le mélanome desmoplastique se caractérise par une absence de marquage avec les anticorps anti-MELAN-A et anti-HMB45 et une positivité généralement diffuse avec les anticorps anti-PS100 et anti-SOX10. Dans la plupart des cas, la prolifération tumorale dermique est associée à une prolifération mélanocytaire atypique jonctionnelle d'architecture lentigineuse, de type LM (49). On distingue classiquement les mélanomes desmoplastiques « purs », définis par une composante desmoplastique occupant

plus de 90% de la tumeur, des mélanomes desmoplastiques composés, caractérisés par une composante desmoplastique (<90%) à laquelle s'associe une composante de morphologie classique. Plusieurs études ont en effet rapporté un pronostic plus favorable des mélanomes desmoplastiques purs (50).

D'un point de vue génétique, les mélanomes desmoplastiques se caractérisent par une charge mutationnelle très élevée, avec une « signature UV ». On trouve fréquemment une accumulation de mutations activatrices de la voie MAP-kinase (autre que p.BRAFV600E) ou PI3-kinase avec notamment des mutations inactivatrices de *NF1*, des mutations du promoteur de *NFKBIE* (51) ou des altérations de *CBL*, *ERBB2*, *MAP2K1*, *MAP3K1*, *BRAF*, *EGFR*, *PTPN11*, *MET*, *RAC1* et *SOS*. Ces anomalies génétiques ne sont pas mutuellement exclusives et sont, pour certaines d'entre elles, accessibles à des thérapies ciblées (51).

1.1.3.4 Mélanome acro-lentigineux

Le mélanome acro-lentigineux (ALM) a été intégré à la classification anatomo-clinique des mélanomes après la description d'un type de « lésions pigmentées des extrémités, en particulier des paumes et des plantes, caractérisées par une longue phase de croissance lentigineuse, évoluant après des mois ou années vers un stade dermique invasif » faite par Richard Reed en 1976 (52). L'ALM est un sous-type de mélanome qui se caractérise par les sites anatomiques particuliers sur lesquels il survient : la peau glabre des extrémités et notamment la plante et la paume ainsi que l'appareil unguéal (53).

Cliniquement, l'ALM se présente comme une tache pigmentée asymétrique à contours irréguliers d'extension radiale progressive et lente. Cette extension, qui caractérise la phase de CTH, dure généralement plusieurs mois à plusieurs années et précède l'apparition d'un ou plusieurs nodules, souvent ulcérés, qui correspondent à l'apparition d'une invasion dermique par la tumeur (phase de CTV) (54). Le mélanome sous-unguéal représente environ 20% des ALM et se manifeste initialement sous la forme d'une mélanonychie longitudinale. Cette mélanonychie croît progressivement pour former une tache pigmentée s'étendant sur toute la tablette unguéale puis sur la peau adjacente, au-delà des plis unguéaux et de l'hyponychium (55). Le pronostic de l'ALM est en général sombre en raison d'un diagnostic souvent porté à un stade avancé, avec une médiane de survie à 5 ans (tous stades confondus) de 65% (56). Bien que l'incidence absolue du ALM soit très comparable dans les différentes populations étudiées, son incidence relative comparativement aux autres sous-types de mélanomes est très variable selon les groupes ethniques. Ainsi, l'ALM ne représente que de 1 à 7% de l'ensemble des mélanomes dans les populations caucasiennes alors qu'il est le sous-type le commun dans les populations noires et asiatiques où il représente près de 60% des cas. Cette plus grande proportion observée dans les populations noires et asiatiques est expliquée par l'incidence plus faible des autres sous-types de mélanomes dans ces populations (57–59). D'un point de vue pathogénique, l'ALM survient sur peau non insolaire et son apparition est donc indépendante de l'exposition aux rayons UV. Bien que les

facteurs étiologiques précis ne soient pas connus, les contraintes mécaniques répétées, la macération, l'irritation et les traumatismes semblent être impliqués dans la genèse de ces tumeurs (60,61). Il est à noter que tous les mélanomes acraux ne sont pas des ALM et qu'une faible proportion de SSM survient également en peau acrale (plutôt sur la face dorsale des mains) (62). D'un point de vue histologique, les ALM se caractérisent par une prolifération mélanocytaire jonctionnelle d'architecture essentiellement lentigineuse. Cette prolifération est faite de mélanocytes atypiques, globuleux ou fusiformes, présentant souvent de longs prolongements dendritiques et se disposant dans des logettes de rétraction artéfactuelles. Cette tumeur survient sur une peau acrale avec un épiderme acanthosique surmonté d'une épaisse couche cornée orthokératosique. Il n'y a pas d'élastose actinique et les glandes sudoripares sont nombreuses (63,64). L'aspect histologique est similaire pour les ALM de l'appareil unguéal. D'un point de vue génétique, les ALM se caractérisent par une charge mutationnelle faible, sans « signature UV ». Il existe fréquemment une variation du nombre de copies de gènes (amplifications et réarrangements impliquant notamment *CCND1*, *TERT*, *CDK4*, *GAB2*, *PAK1* et *RICTOR*) (65,66). Les mutations de BRAF (trouvées dans 15 % des cas), les mutations de NRAS (trouvées dans 15 % des cas) et les mutations ou amplifications KIT (trouvées dans 15 à 40 %) surviennent de manière mutuellement exclusives (22).

1.1.3.5 Tumeur maligne de Spitz

La tumeur maligne de Spitz (TMS) est un sous-type rare de mélanome qui est défini dans la classification de l'OMS par des caractéristiques cliniques, histopathologiques et génétiques (21). Cliniquement la TMS se manifeste par une lésion papuleuse ou nodulaire non pigmentée, asymétrique, mal limitée et de croissance rapide, mesurant généralement plus de 6 mm de grand axe au moment du diagnostic. Cette lésion peut être de siège ubiquitaire mais se localise préférentiellement sur les membres et le tronc. Bien que décrite à tout âge, elle survient très majoritairement après 40 ans (âge médian au diagnostic : 55 ans) (67). Au microscope la TMS peut être extrêmement difficile à distinguer du naevus de Spitz. En effet, ces deux types de néoplasmes se caractérisent par une prolifération de grands mélanocytes épithélioïdes, ou plus rarement fusiformes, à cytoplasme abondant amphophile et à noyau volumineux arrondi ou ovalaire avec une chromatine pâle et un nucléole proéminent. Ces cellules s'agencent en thèques jonctionnelles avec de fréquentes fentes de rétraction artéfactuelles qui les séparent des kératinocytes adjacents. Au contact de ces fentes, on observe fréquemment des globules éosinophiles, les corps de Kamino (68). La prolifération tumorale s'étend dans le derme papillaire et réticulaire sous la forme de thèques et de plages de mélanocytes de même morphologie. Il n'est pas rare d'observer des migrations pagétoïdes, principalement au centre de la lésion, sous la forme de thèques ou de cellules isolées. Les principaux critères cliniques et morphologiques qui plaident en faveur du caractère malin de la

prolifération sont : un âge de survenue au-delà de 30 – 40 ans, la grande taille de la lésion (> 6 ou 10 mm), la mauvaise limitation latérale et le caractère asymétrique de la tumeur, la présence d'atypies cyto-nucléaires marquées (pléomorphisme et irrégularité nucléaire, hyperchromasie, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique...), la présence d'une ulcération et de remaniements nécrotiques, l'absence de maturation cellulaire à la partie profonde de la tumeur, l'augmentation de l'activité mitotique dans la composante dermique (> 6 mitoses /mm² pour les enfants et > 2mitoses/mm² pour les adultes), la présence de mitoses profondes, l'identification de mitoses atypiques et la présence d'un infiltrat inflammatoire marqué au contact de la tumeur (69–74). En immunohistochimie, les TMS se caractérisent fréquemment par des patterns d'expression immunohistochimique atypique de HMB45 et de MELAN-A dans la prolifération tumorale. Plus précisément, il existe fréquemment une expression maintenue de HMB45 à la partie profonde de la tumeur et une positivité hétérogène (patchy) pour MELAN-A. Un indice de prolifération Ki67 > 20% (hotspot) et une perte d'expression immunohistochimique de la p16 sont des arguments supplémentaires en faveur de la malignité (75). Les tumeurs du spectre Spitz sont caractérisées par la survenue d'altérations génétiques particulières, généralement mutuellement exclusives : des translocations activatrices de *ROS 1*, *NTRK1*, *NTRK3*, *ALK*, *BRAF*, *MET* et *RET* ou plus rarement des mutations ponctuelles de *HRAS* et par l'absence de la mutation ponctuelle *pBRAFV600E* (76–80). La mutation du promoteur de *TERT*

et la perte homozygote de la région 9p21 (qui comporte le gène *CDKN2A*), bien que non pathognomoniques, sont fréquemment décrites dans les TMS, alors qu'elles sont très rares dans les nævus de Spitz (81). Il est cependant important de préciser qu'aucun de ces critères cliniques, histologiques ou moléculaires pris isolément n'est suffisant pour affirmer le caractère malin d'une prolifération mélanocytaire spitzoïde et que le diagnostic final repose sur l'intégration de l'ensemble des données. De plus, certaines tumeurs ont des caractéristiques frontières entre un nævus de Spitz et une authentique TMS. Ces tumeurs sont appelées tumeurs de Spitz atypiques et sont de potentiel biologique incertain. Enfin, il est important de noter que les données épidémiologiques concernant les tumeurs du spectre Spitz sont à interpréter avec précaution. De récentes analyses génomiques rétrospectives ont révélé qu'un grand nombre de tumeurs de cytologie spitzoïde (et diagnostiquées initialement comme telles) présentent des anomalies génomiques caractéristiques des SSM, avec notamment des mutations *p.BRAFV600E* (82,83). Actuellement, le terme de « mélanome spitzoïde » est utilisé pour désigner les tumeurs malignes qui partagent certaines caractéristiques morphologiques avec les tumeurs du spectre Spitz mais dont les altérations génétiques sont celles des mélanomes avec faible DSC (*pBRAFV600E* notamment) (82).

1.1.3.6 Mélanome survenant sur naevus bleu

Il s'agit d'un sous-type de mélanome survenant sur une tumeur mélanocytaire bénigne préexistante : le naevus bleu. Les mélanomes survenant sur une cicatrice d'exérèse d'un naevus bleu et les mélanomes survenant sans précurseur apparent mais présentant des caractéristiques cyto-architecturales et moléculaires proches des naevus bleus sont également rattachés à ce sous-type de tumeur. Cliniquement, le mélanome sur naevus bleu (MBN) se manifeste comme un nodule sous-cutané ferme, parfois ulcéré, de couleur bleutée ou noirâtre et de croissance rapide. Cette lésion survient habituellement sur un naevus bleu préexistant dont l'aspect, habituellement une papule de couleur bleu-gris, de petite taille (<1cm) et bien limitée, était jusqu'alors stable. Le MBN survient préférentiellement sur la tête et le tronc chez le sujet d'âge moyen (en général > 45ans) (84). Au microscope, le MBN se caractérise par une prolifération tumorale de siège dermique, parfois en « battant de cloche », faite de grands mélanocytes fusiformes ou épithélioïdes. Ces cellules présentent généralement des atypies cyto-nucléaires et une activité mitotique marquées et s'agencent en vastes plages densément cellulaires. La tumeur ulcère fréquemment l'épiderme mais il n'y a pas de composante néoplasique intra-épidermique. Le contingent tumoral bénin résiduel est généralement observé à la périphérie de la lésion, fait de mélanocytes fusiformes ou parfois épithélioïdes non atypiques. Les critères histopathologiques en faveur du caractère malin de la prolifération comprennent une activité mitotique augmentée (> 2 mitoses /

mm²), la présence de remaniements nécrotiques, des limites tumorales irrégulières, des atypies cyto-nucléaires marquées et un index de prolifération Ki67 >20%. La perte d'expression immunohistochimique de BAP1 dans le contingent tumoral suspect est également un argument fort en faveur de la malignité (85). Les MBN se caractérisent génétiquement par les mêmes anomalies génétiques que celles des nævus bleus : il s'agit de mutations activatrices survenant de manière mutuellement exclusives et impliquant les gènes *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4* ou plus rarement de *CYSLTR2*. La présence d'anomalies génétiques additionnelles dans le contingent tumoral transformé des MBN est décrite dans une proportion importante de ces tumeurs, avec notamment des mutations de *SF3B1* ou de *BAP1* ou des gains du bras court du chromosome 6, du bras long du chromosome 8, une perte du bras court du chromosome ou une monosomie du chromosome 3 (86,87). Certaines tumeurs présentent des caractéristiques histologiques frontières entre un authentique MBN et un nævus bleu cellulaire. Ces tumeurs sont de pronostic biologique incertain et sont regroupées sous le terme de nævus/mélanocytome bleu cellulaire atypique.

1.1.3.7 Mélanome survenant sur nævus congénital géant

Le nævus congénital est une lésion cutanée pigmentée présente à la naissance ou apparaissant dans la première année de vie. Il est qualifié de « géant » lorsqu'il mesure plus de 20 cm ou qu'il n'est pas résecable

chirurgicalement. Les nævus congénitaux géants sont rares puisqu'ils représentent entre 5 et 15 cas pour 100'000 naissances. L'écrasante majorité de ces tumeurs bénignes est caractérisée par une mutation de *NRAS* (notamment la mutation *NRAS* p.Q61) et l'absence de mutation de *BRAF* (88,89). Histologiquement, le naevus congénital se différencie du naevus commun par sa grande taille ainsi que par une extension de la prolifération mélanocytaire dans les annexes pilo-sébacées, le derme profond et souvent l'hypoderme. Celle-ci est faite de mélanocytes de morphologie variable avec dans la partie superficielle du derme des cellules volumineuses et épithélioïdes (type A) prenant dans le derme réticulaire un aspect « lymphocytaire » (petites cellules, de type B) et plus en profondeur une inflexion « schwannienne » avec un cytoplasme fusiforme et un noyau onduleux (type C). Chez l'enfant, il n'est pas rare d'observer au centre de la lésion des migrations pagétoïdes ainsi que des thèques jonctionnelles confluentes. Le risque cumulé sur la vie entière de transformation maligne de ces tumeurs est estimé entre 2 et 5%. Cette transformation survient très majoritairement au cours des 5 premières années de vie et se manifeste par l'apparition d'un nodule de croissance rapide, parfois ulcéré et dont la consistance et l'aspect se démarquent de la lésion bénigne préexistante (90,91). Chez l'enfant, la transformation maligne survient habituellement dans le contingent mélanocytaire dermique profond ou hypodermique alors que chez l'adulte elle survient généralement dans le contingent mélanocytaire jonctionnel. Les nodules de proliférations représentent le principal diagnostic différentiel de

ces tumeurs malignes. Les caractéristiques histopathologiques en faveur de la malignité sont l'apparition au sein de la tumeur bénigne d'un clone de mélanocytes avec des atypies cyto-nucléaires marquées et une activité mitotique augmentée, l'existence de remaniements nécrotiques, l'absence de « maturation » des cellules vers la profondeur ainsi que le caractère infiltrant et mal limité de la lésion (33). Des études moléculaires ayant porté sur un nombre restreint de cas ont rapporté des altérations moléculaires distinctes entre les mélanomes sur naevus congénitaux et les nodules de prolifération. Ainsi, les cellules malignes seraient caractérisées par des pertes ou des gains de fragments partiels de chromosomes alors que les cellules des nodules de proliférations auraient des pertes ou gains de chromosomes entiers (92,93).

1.1.3.8 Mélanome nodulaire

Dans la classification histo-moléculaire des proliférations mélanocytaires la plus récente (21), le mélanome nodulaire représente une variante anatomoclinique de mélanome plus qu'un véritable sous-type. En effet, ces tumeurs partagent des caractéristiques épidémiologiques et génétiques avec les autres sous-types de mélanomes (SSM, LMM, ALM...) et y sont rattachées. Le mélanome nodulaire se caractérise par une croissance tumorale d'emblée verticale (invasive), sans aspect histologique témoignant de l'existence d'une phase préalable de CTH, c'est-à-dire sans contingent tumoral intra-épidermique latéral identifiable. Ce mode de croissance tumorale particulier serait expliqué

par l'acquisition rapide d'une succession d'altérations génétiques par les cellules tumorales qui leur confèreraient un comportement invasif précoce. Ces altérations génétiques pourraient également apparaître dans un ordre séquentiel particulier, avec notamment l'acquisition tardive d'une mutation « driver » sur la voie des MAP kinase (mutation de BRAF, NRAS ...) survenant dans un mélanocyte préalablement « sensibilisé » par des mutations conférant une capacité invasive (mutation de *PTEN* ou *CDKN2A* notamment) (94,95). La croissance verticale rapide de ce contingent tumoral viendrait ainsi télescoper le contingent tumoral latéral. Cliniquement, le mélanome nodulaire se présente comme une lésion nodulaire souvent fortement pigmentée et de croissance rapide. Histologiquement, le mélanome nodulaire se caractérise par une lésion de siège dermique et d'aspect nodulaire. Il est fait d'une prolifération de mélanocytes de grande taille souvent épithélioïdes et fortement atypiques s'agencant en plages solides ou en nids. Il existe fréquemment un aspect clonal dans la prolifération, avec des caractéristiques cytologiques variables selon les territoires tumoraux (aspect de « patchwork »). En regard de la tumeur dermique, on repère fréquemment un contingent mélanocytaire tumoral intra-épidermique jonctionnel d'aspect thécal avec un épiderme atrophique souvent ulcéré. Par définition il n'y a pas de contingent tumoral intra-épidermique latéral ou celui-ci intéresse moins de 3 crêtes épidermiques au-delà des limites latérales de la composante tumorale dermique. Ces tumeurs ont un pronostic péjoratif. Celui-ci est corrélé aux facteurs pronostiques classiquement utilisés et

notamment à l'épaisseur tumorale mesurée selon Breslow et à la profondeur d'infiltration.

1.2 Le diagnostic des tumeurs mélanocytaires d'interprétation histologique difficile

1.2.1 Définitions

Le concept de tumeur mélanocytaire ambiguë est relativement large et englobe l'ensemble des proliférations mélanocytaires dont l'aspect morphologique est équivoque et dont la nature maligne ou bénigne est difficile à déterminer sur les seules données de l'examen clinique et histopathologique. Le pronostic de ces tumeurs est mal connu et l'attitude thérapeutique à adopter reste peu codifiée. D'un point de vue pragmatique, ces tumeurs ambiguës sont divisées en deux grandes catégories en fonction de leur épaisseur selon Breslow et donc de leur potentiel invasif en cas de malignité. On distingue ainsi les tumeurs mélanocytaires ambiguës « superficielles » regroupant « les proliférations mélanocytaires atypiques intra-épidermique de signification indéterminée » (IAMPUS) et les « proliférations mélanocytaires atypiques superficielles de signification indéterminée » (SAMPUS) des tumeurs mélanocytaires ambiguës « épaisses », les « tumeurs mélanocytaires de potentiel de malignité incertain » (MELTUMP) (96).

1.2.2 Les tumeurs mélanocytaires ambiguës « superficielles »

Ces lésions regroupent les tumeurs posant un problème de diagnostic différentiel entre un naevus jonctionnel (activé/stimulé ou dysplasique) et un

mélanome *in situ* (les IAMPUS) ainsi que celles posant un problème de diagnostic différentiel entre un naevus composé (activé/stimulé ou dysplasique) et un mélanome invasif dont l'épaisseur mesurée selon Breslow ne dépasse pas 1 mm (ou 1,5 mm selon les auteurs) (les SAMPUS) (96,97). Ces lésions posent en réalité plus un problème nosologique que pratique avec des conséquences thérapeutiques et pronostiques qui restent limitées. En effet, en cas de lésion évolutive, le risque est tout au plus local, sous la forme de récurrence ou de croissance progressive en cas d'excision incomplète, sans risque significatif de dissémination métastatique. Ainsi, en cas de forte suspicion de malignité, une exérèse complète de la lésion avec une marge de 5 mm pour les IAMPUS ou de 1 cm pour les SAMPUS permet de guérir le patient dans la majorité des cas (98). Les tumeurs mélanocytaires ambiguës superficielles recouvrent ainsi deux principaux cadres lésionnels :

1.2.2.1 Le naevus dysplasique (encore appelé naevus atypique)

Le naevus dysplasique est une tumeur mélanocytaire présentant des caractéristiques cliniques, histologiques et génétiques intermédiaires entre un naevus commun et un mélanome en phase de CTH (SSM, LM ou LMM) (99). En raison de son histoire naturelle, de son aspect histologique et de son profil génétique particulier, le naevus dysplasique est considéré par de nombreux auteurs comme un précurseur (non obligatoire) de mélanome (100). Il se manifeste cliniquement sous la forme d'une lésion pigmentée partiellement

maculeuse présentant au moins 3 des 5 caractéristiques suivantes : asymétrie lésionnelle, mauvaise limitation latérale, couleur inhomogène, taille > 5 mm et aspect érythémateux (101) et survient préférentiellement dans les zones exposées de manières intermittentes au soleil (tronc et membres inférieurs notamment). Lorsqu'il s'intègre dans un syndrome des nævus dysplasiques/atypiques (patient porteurs de ≥ 5 naevus cliniquement suspects) il représente un marqueur de risque de développer un mélanome (101,102). Histologiquement, il s'agit d'une prolifération mélanocytaire présentant des atypies architecturales et cytologiques de degré variable. Elle est faite de thèques jonctionnelles de taille et de disposition irrégulières le long de la jonction dermo-épidermique, parfois confluentes, ainsi que parfois d'un contingent tumoral lentigineux restant discontinu. Les atypies cyto-nucléaires sont habituellement modérées ou plus rarement marquées mais restent focales, irrégulièrement réparties dans la lésion. Les arguments histologiques en faveur du diagnostic de mélanome sont : la présence sur un territoire \geq à 0,5mm² de migrations pagétoïdes de mélanocytes atypiques atteignant les couches superficielles de l'épiderme, un aspect continu et confluent de la prolifération mélanocytaire atypique sur $\geq 0,5$ mm², la présence d'atypies cytologiques modérées ou marquées diffuses et régulièrement réparties dans la lésion, un index de prolifération Ki67 >30% dans le contingent mélanocytaire jonctionnel et la présence de mitoses dans le contingent néoplasique dermique (99,103). Une gradation de la sévérité des atypies cytologiques et architecturales de ces

tumeurs a été proposé par plusieurs auteurs (104,105). Malgré ces critères diagnostiques relativement bien établis, une proportion significative de ces lésions reste d'interprétation histologique ambiguë et pose un problème de diagnostic différentiel avec un authentique mélanome.

1.2.2.2 Les lésions mélanocytaires traumatisées / activées

Tout nævus irrité (frottement mécanique, traitement chirurgical antérieur, folliculite ...) ou stimulé (exposition solaire, antécédent récent mélanome, traitement par des thérapies ciblées anti-BRAF) peut présenter des modifications architecturales ou cytologiques. Dans la majorité des cas, le contexte clinique et la présence d'éléments histologiques d'orientation (folliculite, ulcération d'allure mécanique, cicatrice...) permet de poser aisément un diagnostic. Néanmoins, une petite proportion de ces lésions est d'interprétation histologique difficile et peut poser un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome, en général superficiel.

1.2.3 Les tumeurs mélanocytaires ambiguës « épaisses »

Ces lésions regroupent de multiples entités anatomocliniques dont le potentiel de malignité est difficile à déterminer histologiquement mais dont l'épaisseur mesurée selon Breslow est supérieure à 1,5 mm. Ces tumeurs représentent un important problème tant nosologique que pratique car le risque de progression métastatique et de décès en cas de malignité est significatif. De plus, une fraction de ces lésions survient chez les sujets jeunes et sur des sites

anatomiques où les séquelles chirurgicales entraînent un important préjudice esthétique. Les tumeurs mélanocytaires ambiguës épaisses regroupent deux principaux cadres lésionnels :

1.2.3.1 Les tumeurs mélanocytaires de potentiel de malignité incertain (encore appelées mélanocytomes)

Il s'agit de tumeurs s'intégrant dans des entités anatomocliniques bien définies par des critères morphologiques et moléculaires mais dont le potentiel de malignité est incertain. Ces tumeurs sont définies par un aspect morphologique ou un profil génétique intermédiaire entre ceux observés dans les tumeurs bénignes et ceux observés dans les tumeurs malignes (35,106). Il s'agit notamment de la tumeur de Spitz atypique (voir 1.2.3.5 Tumeur maligne de Spitz), du nævus/mélanocytome bleu cellulaire atypique (voir 1.2.3.6 mélanome survenant sur nævus bleu), du nævus à extension profonde (DPN) atypique, et du nævus/mélanocytome combiné avec inactivation de BAP-1.

- Naevus à extension profonde (DPN) atypique :

Le naevus à extension profonde se caractérise histologiquement par une prolifération mélanocytaire de siège dermique, présentant en général une silhouette en « V » (wedge-shape), faite de mélanocytes tantôt fusiformes tantôt épithélioïdes s'agençant en plages solides ou en faisceaux. Il existe fréquemment une extension de la prolifération mélanocytaire en profondeur sous la forme de nodules plus ou moins cellulaires se disposant au pourtour des

annexes pilo-sébacées ou de faisceaux nerveux (107). Il s'agit de lésions relativement rares survenant préférentiellement chez la femme de moins de 40 ans sous la forme d'une papule pigmentée bien limitée et de petite taille (<5mm) sur la tête, le cou ou la partie proximale des membres. Ces tumeurs sont caractérisées sur le plan génétique par des mutations activatrices de *CTNNB1* (*B-caténine*) ou inactivatrices de *APC* induisant une activation de la voie WNT généralement associées à des mutations activatrices de gènes de la voie des MAP-kinase (*BRAF* ou *NRAS*) (108). Le DPN atypique se caractérise par un aspect clinique et histologique atypique (taille augmentée, asymétrie, mauvaise limitation latérale, hypercellularité, atypies cyto-nucléaires modérées et augmentation de l'indice mitotique) restant insuffisant pour porter un diagnostic formel de mélanome (109).

- *Nævus/mélanocytome combiné* :

Le naevus combiné est défini comme une lésion comportant au moins 2 contingents tumoraux mélanocytaires morphologiquement distincts. Ces contingents mélanocytaires peuvent être de tous types mais il s'agit habituellement d'un contingent naevique de type commun auquel s'associe un contingent de naevus bleu, de DPN, ou de naevus de Spitz. Le naevus combiné avec inactivation de BAP-1 correspond à un naevus combiné comportant un contingent de naevus de Spitz qui se caractérise par une inactivation de *BAP-1* (pouvant être mise en évidence par une perte d'expression

immunohistochimique de la protéine BAP-1). Cliniquement les nævus combinés sont souvent asymétriques, de couleur inhomogène et de croissance parfois rapide (notamment les nævus combinés avec inactivation de BAP-1) et peuvent faire craindre un mélanome. Histologiquement, certains nævus combinés posent le problème du diagnostic différentiel avec un mélanome survenant sur un nævus. Les principaux arguments en faveur du caractère bénin de la prolifération sont : diamètre lésionnel ≤ 6 mm, ≤ 1 mitose / 1 mm^2 et ≤ 3 mitoses sur l'ensemble de la lésion, une faible densité cellulaire, l'absence d'ulcération, de remaniements nécrotiques et d'atrophie épidermique en regard de la tumeur, le caractère symétrique de chacun des continents néoplasiques (analysés indépendamment) et l'absence d'aspect infiltratif. Certaines proliférations mélanocytaires combinées (notamment celles comportant un contingent de nævus bleu cellulaire, de DPN ou de nævus de Spitz, avec ou sans inactivation de BAP-1) présentent des caractéristiques morphologiques « frontières » et sont de potentiels biologiques incertains (21).

1.2.3.2 Les tumeurs de diagnostic histologique difficile

Il s'agit de tumeurs mélanocytaires ne s'intégrant dans aucune entité nosologique précise (et notamment pas à aux critères diagnostiques des mélanocytomes) mais dont les caractéristiques histopathologiques sont d'interprétation équivoque et ne permettent pas de déterminer avec certitude la nature bénigne ou maligne de la prolifération et donc son potentiel évolutif.

Dans certains cas, l'évolution clinique de la lésion (récidive locale, survenue de métastases loco-régionales ou à distance) ou les résultats des analyses moléculaires complémentaires permettent d'aboutir à un diagnostic plus précis.

1.2.4 Outils diagnostiques

L'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës, notamment lorsqu'elles sont « épaisses », nécessite fréquemment un second avis par un pathologiste, avoir recours à l'utilisation de marquages immunohistochimiques particuliers (BAP-1, pan-TRK, ALK, ROS1, BRAFV600E etc.), parfois non disponibles dans des laboratoires non spécialisés, ou à l'utilisation d'outils moléculaires complémentaires. A ce jour, le principal outil moléculaire utilisé en pratique diagnostique est l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Cette technique est réalisable sur des coupes provenant d'un bloc de tissu fixé au formol et inclus en paraffine. La technique FISH la plus couramment employée repose sur l'utilisation de 4 sondes marquées avec 4 fluorochromes de couleurs différentes. Trois de ces sondes ciblent des gènes situés sur le chromosome 6 : *RREB* (6p25), *MYB* (6q23) ainsi qu'un contrôle centromérique (*CEP6*) permettant de détecter un déséquilibre entre les bras courts et les bras longs de ce chromosome. La 4^{ème} sonde cible le gène *CCND1* (11q13) et permet d'identifier une éventuelle amplification de ce gène. Ces sondes ont été identifiées comme des outils permettant de discriminer le caractère bénin/malin des proliférations mélanocytaires sur des cohortes de mélanomes et de nævus non équivoques (110,111). Le choix de ces sondes n'a donc pas initialement été optimisé pour

l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës. Néanmoins, plusieurs études ont permis de mettre en évidence une amélioration de la spécificité et de la valeur prédictive positive des diagnostics (corrélée à l'évolution des patients) lorsque ceux-ci reposaient sur la combinaison des résultats de la FISH et des données de l'analyse histopathologique, comparativement aux données de l'analyse histopathologique seule (112–114). Plus récemment, il a été montré que l'utilisation de sondes supplémentaires, ciblant notamment *CDKN2A* (9p21) et *MYC* (8q24), permettait d'améliorer la sensibilité et la spécificité de cette technique dans le cadre de l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës (115,116). Cette technique moléculaire reste donc limitée à l'analyse du nombre de copies d'un faible nombre de gènes et son interprétation est fréquemment difficile (cellules polypoïdes / incidence de coupes etc.); ce qui limite en pratique ses performances diagnostiques. Beaucoup plus rarement, l'analyse de ces tumeurs ambiguës est complétée par des techniques d'investigations moléculaires plus complexes à mettre à place et plus coûteuses. L'hybridation génomique comparative (CGH-array) est une technique de cytogénétique moléculaire permettant une analyse des gains, des pertes, des amplifications et des points de cassure présents sur l'ensemble des chromosomes des cellules analysées. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation entre la progression tumorale des mélanomes (de « *in situ* » à « invasif » à « métastatique ») et la variation du nombre de copies de gènes (106,117). En ce qui concerne l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës, très peu de

données sont actuellement disponibles sur l'intérêt potentiel de cette technique (118). Certains auteurs préconisent l'utilisation de la CGH-array, en seconde intention et en complément de la FISH, pour l'analyse des tumeurs mélaniques ambiguës hautement suspectes histologiquement (98). Cette technique ne permet cependant pas de détecter des mutations, translocations réciproques et les phénomènes d'aneuploïdie. Dans l'avenir, la CGH-array pourrait permettre d'affiner la sélection de sondes pour le développement d'une technique de FISH plus adaptée au diagnostic des tumeurs mélaniques ambiguës. Enfin, la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR), qui permet l'identification de mutations spécifiques, peut, dans un nombre très limité de cas, apporter des arguments diagnostiques supplémentaires. La principale indication de cette technique est la recherche de mutations de *BRAF* ou de *NRAS* dans une tumeur de cytologie spitzoïde posant le problème du diagnostic différentiel entre un mélanome spitzoïde et une tumeur du spectre Spitz (la présence de ces mutations étant en défaveur du diagnostic de tumeur du spectre Spitz). Il est à noter qu'aucun résultat d'investigation moléculaire ne permet à lui seul de porter un diagnostic et que celui-ci repose toujours sur l'intégration de l'ensemble des données cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. Ces techniques d'études moléculaires sont par ailleurs onéreuses et leur utilisation reste en général limitée aux tumeurs « épaisses » considérées comme ambiguës par un pathologiste expert.

1.3 L'Immunomarquage de PRAME

1.3.1 Généralités

La protéine PReferentially expressed Antigen in MELanoma (PRAME), encore appelée Opa-Interacting Protein 4 (OIP4) ou Cancer/Testis Antigen 130 (CT130) a été identifiée à la fin des années 1990 à l'occasion d'investigations *in vitro* sur des lignées cellulaires dérivées de mélanomes cutanés humains. Cette protéine se rattache à la famille des antigènes tumoraux/testiculaires (en anglais Cancer/Testis Antigen - CTA) (119). Il s'agit d'une famille de protéines dont les membres (environ 140 identifiés à ce jour) se caractérisent par une expression à l'état physiologique presque exclusivement restreinte aux cellules de la lignée germinale (spermatogonies, spermatocytes, ovogonies et ovocytes) et par un haut niveau d'expression dans les cellules tumorales de cancers de divers types histologiques. Ces protéines sont de plus caractérisées par leur antigénicité et leur capacité à déclencher *in vivo* une réaction immunitaire autologue humorale ou cellulaire (120,121).

La protéine PRAME est codée par un gène d'environ 12 kilobases situé sur le bras long du chromosome 22 (22q11.22). Au cours de l'évolution, ce gène a subi de multiples phénomènes de duplication segmentaire aboutissant à la constitution, dans le génome humain, d'une « famille » de gènes *PRAME*, avec au moins 22 gènes paralogues, tous regroupés sur le chromosome 1. Tous ces gènes présentent un haut degré d'homologie et codent pour des protéines présentant des caractéristiques structurelles très proches de celles de la protéine

PRAME. L'expression de ces gènes est finement régulée par des mécanismes épigénétiques de méthylation. Il a en effet été montré que, dans la plupart des cellules de l'organisme, les régions promotrices des gènes de la « famille » *PRAME* sont hyperméthylées, ce qui entraîne une répression de leur expression. A l'inverse, dans les cellules de la lignée germinale ainsi que dans divers types de cellules tumorales, ces régions régulatrices sont hypométhylées et ces gènes présentent un haut niveau d'expression (122).

Le gène *PRAME* code pour une protéine de 509 acides aminés, pesant environ 57'000 Dalton et se localisant majoritairement dans le noyau ainsi que, dans une moindre proportion, dans le cytoplasme et sur la membrane cytoplasmique des cellules. Les 10 isoformes de cette protéine présentent des domaines structuraux communs et notamment des domaines de répétitions riches en leucine. Il s'agit de séquences répétées de 20 à 30 résidus d'acides aminés contenant une forte proportion de leucine et réalisant un motif structural de repliement en fer à cheval α/β . Ces domaines de répétitions riches en leucine, hautement conservés dans les différentes protéines de la « famille » *PRAME*, sont fréquemment impliqués dans l'établissement d'interactions protéine-protéine (123). Contrairement aux autres membres de la famille des CTA, une expression faible mais significative des protéines *PRAME* a été mise en évidence à l'état physiologique dans d'autres tissus que les tissus testiculaires et ovariens, notamment dans le placenta, les glandes surrénales et l'endomètre (124).

Les fonctions des protéines de la famille PRAME ne sont encore qu'incomplètement comprises. Pendant l'embryogenèse, il a été montré que ces protéines sont impliquées de manière cruciale dans le maintien de la pluripotence des cellules-souches embryonnaires (CSE) ainsi que dans le développement des cellules germinales primordiales. Pendant la vie adulte, ces protéines interviennent dans la différenciation/prolifération des cellules de la lignée germinale (122).

Dans des modèles de culture de CSE, il a été montré que l'inhibition de l'expression des protéines PRAME induit une différenciation et une perte de la capacité de pluripotence des cellules (125). Les mécanismes moléculaires impliqués sont complexes et incomplètement élucidés. Dans les CSE, l'expression des protéines PRAME est activée en réponse à des cytokines sécrétées par les cellules trophoblastiques (principalement Leukemia inhibitory factor), via une voie de signalisation intracellulaire faisant intervenir la PI3K (phosphoinositide 3-kinase) et le facteur de transcription STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). Les protéines PRAME interviennent dans le maintien de la capacité de pluripotence des cellules par des mécanismes protéosomiques et épigénétiques. Ainsi, il a été montré que les protéines PRAME interagissent avec le complexe de polyubiquitylation Cullin 2 RING E3 ubiquitin ligase (complexe CRL2-PRAME) et entraînent la dégradation protéosomique de UHRF1, une protéine impliquée dans la méthylation de l'ADN. Lorsque PRAME est exprimé, l'activité de UHRF1 est

réprimée ce qui abaisse le niveau global de méthylation de l'ADN et aboutit à la transcription de gènes impliqués dans la capacité de pluripotence des CSE, notamment *POU5F1* et *NANOG* (126,127). Les protéines PRAME ont également été décrites comme des répresseurs de la transcription du gène *CDKN1A* (cyclin-dépendant kinase inhibitor 1A) dont l'expression, régulée par la voie de signalisation de l'acide rétinoïque, induit la différenciation et l'arrêt de la prolifération des CSE (128).

Des expériences d'inactivation conditionnelle des protéines PRAME à différents stades du développement embryologique et de la vie adulte dans des modèles murins ont permis de montrer que ces protéines sont impliquées de manière cruciale dans la différenciation et la maturation des cellules germinales primordiales. Dans ces modèles, l'inactivation des protéines PRAME est à l'origine d'un défaut de maturation des cellules de la lignée germinale et d'une infertilité. D'un point de vue mécanistique, il a été montré que les protéines PRAME suppriment des signaux pro-apoptotiques et anti-prolifératifs en inhibant l'interaction entre l'acide rétinoïque et ses récepteurs (129).

Comme les autres CTA, la protéine PRAME présente un haut niveau d'expression dans un large panel de tumeurs. La quantification de l'expression de *PRAME* par RT-q-PCR dans des tumeurs malignes de divers types histologiques a montré un haut niveau d'expression de ce gène dans la majorité des mélanomes (cutanés et uvéaux) et dans une grande proportion de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes pulmonaires, de carcinomes rénaux, de

carcinomes épidermoïdes ORL, de carcinomes mammaires et de leucémies aiguës (119). Par immunohistochimie, une positivité nucléaire diffuse avec l'anticorps anti-PRAME a été trouvée dans la majorité des mélanomes métastatiques, des liposarcomes myxoïdes, des sarcomes synoviaux et des séminomes. Une proportion variable de carcinomes d'origines diverses, notamment endométriaux (~80%), salivaires (~80%), ovariens (~65%), mammaires (~50%), pulmonaires (~40%) et rénaux (~20%), ainsi que de tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (~65%) présentent une positivité plus ou moins diffuse avec cet anticorps (130–133).

Plusieurs études ont montré qu'un haut niveau d'expression de PRAME, mesurée par RT-q-PCR, est corrélé à un mauvais pronostic dans des cancers de divers types histologiques. Ainsi, une expression élevée de PRAME est corrélée au risque de survenue de métastases dans les mélanomes uvéaux (134), à une réduction de la survie globale dans les adénocarcinomes séreux ovariens (135) et dans certains types de carcinomes mammaires (136,137), ainsi qu'à un mauvais pronostic dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les myélomes multiples, les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes B diffus à grandes cellules (138–141). Il a également été montré que le niveau d'expression de PRAME est corrélé au grade histologique des liposarcomes myxoïdes et à leur pronostic (142).

Les mécanismes moléculaires par lesquels PRAME intervient dans l'oncogénèse sont multiples, complexes et encore à l'étude. Dans des modèles de lignées

cellulaires dérivant de cellules tumorales de divers types histologiques, il a été montré que la protéine PRAME réprime des signaux d'apoptose, de différenciation et d'inhibition de la prolifération cellulaire en inhibant l'interaction entre l'acide rétinoïque et ses récepteurs (143,144). D'autres auteurs ont montré que PRAME intervient comme un facteur de remodelage de la chromatine et participe à la régulation de la transcription d'un grand nombre de proto-oncogène par des mécanismes épigénétiques de méthylation et d'ubiquitinylation (145,146).

1.3.2 L'immunomarquage de PRAME dans le mélanome

La première étude ayant évalué l'intérêt potentiel de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse histologique des tumeurs mélanocytaires remonte à 2018 (147). Les auteurs ont étudié l'expression immunohistochimique de PRAME (clone EPR20330, Abcam) dans 400 tumeurs mélanocytaires, dont 155 mélanomes primitifs, 100 mélanomes métastatiques, et 145 nævus. Dans cette étude pionnière, les auteurs rapportaient une immunopositivité diffuse, définie par un marquage nucléaire dans > 75% des cellules néoplasiques, dans 87 % des mélanomes métastatiques et dans 83,2 % des mélanomes primaires. L'analyse par sous-type histologique a montré une immunopositivité diffuse de 94,4 % des mélanomes acro-lentigineux, de 92,5 % des SSM, de 90 % des mélanomes nodulaires, de 88,6 % des LMM et de 35 % des mélanomes desmoplastiques. Seul 1 nævus parmi les 145 nævus analysés (<1%) présentait une immunoréactivité diffuse avec l'anticorps anti-PRAME, tandis que 121 d'entre

eux (86,4%) étaient totalement négatifs. Les auteurs ont, de plus, rapporté l'existence d'un marquage intense du cytoplasme des sébocytes avec cet anticorps anti-PRAME. La signification de ce marquage reste indéterminée et est supposée correspondre à une réactivité antigénique croisée plutôt qu'à une authentique expression cytoplasmique de la protéine par les sébocytes (147,148).

En 2020, les mêmes auteurs ont évalué l'intérêt de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des proliférations mélanocytaires intra-ganglionnaires lymphatiques. Dans leur cohorte, les 30 nævus ganglionnaires étaient totalement négatifs avec l'anticorps anti-PRAME alors que les 15 métastases ganglionnaires de mélanome présentaient une immunopositivité diffuse (149). La même année, Lohman et *al* (150), ont analysé l'expression immunohistochimique de PRAME dans les mélanomes survenant sur un nævus préexistant. Dans cette étude, les auteurs ont montré que l'immunomarquage de PRAME, lorsqu'il était positif, était restreint au contingent mélanocytaire malin et restait négatif ou faiblement et focalement positif dans le contingent mélanocytaire morphologiquement bénin. Dans leur cohorte, l'immunomarquage de PRAME avait une sensibilité de 67 % et une spécificité de 100 % pour la distinction de la nature bénigne/maligne des contingents tumoraux. Dans une étude publiée en 2021, Gradecki et *al* (151), ont rapporté une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 94,7 % de l'immunomarquage de PRAME pour le diagnostic des LM sur prélèvement biopsique. Les auteurs ont

également montré l'intérêt de cet immunomarquage comme aide pour la mesure des marges d'exérèses sur les pièces opératoires de LM. Entre 2021 et 2022, de nombreuses études sont venues confirmer et compléter ces premières données encourageantes (152–158). Une immunopositivité diffuse dans une proportion variable mais parfois non négligeable de nævus de Spitz (de 5 à 20 % selon les études) a été rapportée par plusieurs auteurs (147,157,159).

L'intérêt potentiel de l'immunomarquage de PRAME pour l'analyse des tumeurs mélanocytaires d'interprétation histologique difficile a été peu étudié jusqu'à présent. Dans une cohorte de 112 tumeurs mélanocytaires ambiguës, Raghavan et *al* rapportaient en 2020 une immunopositivité pour PRAME dans 95,8 % des tumeurs considérées comme malignes, et une négativité dans 95,6 % des tumeurs bénignes (nævus mitotiquement actifs, traumatisés, atypiques ...) (159). La même année, Lezcano et *al* rapportaient une concordance de 90 % entre les résultats des analyses cytogénétiques (FISH et CGH-array) et l'immunomarquage de PRAME dans une cohorte de 110 tumeurs mélanocytaires de diagnostic histologique difficile. Dans cette étude, la concordance entre les résultats de l'immunomarquage de PRAME et le diagnostic final était de 92,7 % (160). Il s'agit d'études pionnières ayant porté sur un nombre restreint de tumeurs et dont les résultats doivent être confirmés de manière indépendante sur d'autres cohortes.

L'objectif de notre travail était de préciser les performances diagnostiques de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des proliférations

mélanocytaires d'interprétation histopathologique difficile et de déterminer le profil d'immunoréactivité pour PRAME de chacun des sous-types histologiques de ces tumeurs (tumeurs spitzoïdes, nævus bleus cellulaires, nævus dysplasiques...).

2 Deuxième partie : Article

PRAME immunohistochemistry as an adjunct for evaluating ambiguous melanocytic proliferation

Antonin Fattori MD^{1*}, Arnaud de la Fouchardière MD², Bernard Cribier MD³, Mona Mitcov MD³

Hum Pathol. 2022 Mar;121:19-28. doi: 10.1016/j.humpath.2021.12.008. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34990622.

¹Department of Pathology, Strasbourg University Hospital, 67200, Strasbourg, France.

²Department of Biopathology, Léon Bérard Center, 69008, Lyon, France.

³Department of Dermatology and Dermatopathology, Strasbourg University Hospital, 67200, Strasbourg, France.

Keywords - PRAME; immunohistochemistry; ambiguous melanocytic proliferation; melanoma.

2.1 Summary :

Background - The histopathological assessment of diagnostically ambiguous melanocytic proliferation remains one of the biggest challenges in the dermatopathology field. PRAME (Preferentially expressed Antigen in MElanoma) immunostaining has been shown highly specific for distinguishing unequivocal malignant melanocytic proliferation from benign ones. Knowledge on its utility for evaluating ambiguous melanocytic neoplasms remains limited.

Methods - We retrieved in our institutional database all cases of diagnostically ambiguous melanocytic neoplasms from January 2016 to January 2021. Each case was subclassified into “favor benign” or “favor malignant” neoplasm using all collected data. Immunohistochemical (IHC) expression of PRAME was assessed and correlated with the final subclassification. Using a previously proposed scoring system, diffuse immunopositivity (>75% of tumor cells) was considered positive. Furthermore, for ambiguous melanocytic proliferation occurring on a pre-existing nevus, the staining was considered positive if more than 75% of the morphologically atypical neoplastic cells were labeled, excluding morphologically unambiguous benign nevocytes.

Results - Fifty-five cases of ambiguous melanocytic proliferation were examined. Thirty-one cases were finally subclassified as “favor malignant” neoplasms and 24 as “favor benign” neoplasms. Thirty-one tumors showed immunopositivity for PRAME, representing respectively 8.3% and 93.5% of “favor benign” and “favor malignant” neoplasms. The specificity and sensitivity of PRAME IHC for benign/malignant distinction were respectively 91.7% and 93.5%.

Conclusions - PRAME IHC shows high sensitivity and specificity for distinguishing malignant challenging melanocytic proliferations from benign ones and could be used as an everyday tool. However, PRAME immunoreactivity should be interpreted cautiously, knowing that rare benign melanocytic neoplasms could show diffuse positivity.

2.2 Introduction

Melanoma is the most deadly form of skin cancer and a worldwide burden with a constantly increasing incidence (161). Accurate pathological diagnosis separating malignant from benign melanocytic neoplasms is mandatory for adopting the optimal treatment strategies and the proper clinical follow-up. Based on the clinical context and its microscopic appearance, most melanocytic neoplasm can easily be diagnosed as malignant or benign.

However, a small subset of these tumors displays atypical clinical presentation and/or ambiguous microscopic features and eludes appropriate classification by regular light microscopy analysis alone (162). These neoplasms are frequently referred to as atypical melanocytic proliferations (AMP). Among these atypical lesions, the most common ones include dysplastic/Clark nevi, inflamed or traumatized nevi, and Spitz tumors (162,163). Although histopathological examination remains the gold standard, additional ancillary test, such as immunohistochemistry (IHC), fluorescence *in situ* hybridization (FISH), Array comparative genomic hybridization (CGH-array), and gene expression profile using quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction, have been proven helpful to guide the diagnosis of AMP (114,118,164,165). However, cost, complexity, limited availability, and variable sensitivity and specificity of these technics have limited their generalization (118,166,167). Despite all these advances, correct diagnosis of challenging melanocytic

proliferation remains one of the biggest challenges in the dermatopathology field and is associated, even among trained dermatopathologists, with significant diagnostic disagreement (168) and litigation risk (169).

Preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME) is a tumor-associated antigen, member of the cancer/testis antigens (CTA) family, that exhibits, in normal tissue, a restrictive expression to testis, ovary, placenta, adrenals glands, sebaceous glands and endometrium (144). However, aberrant PRAME expression has been reported in a wide range of malignancies and its detection has initially been proposed as a potential biomarker for metastasis in uveal melanoma (134). In 2018, Lezcano *et al.* reported a strong and diffuse immunopositivity in the vast majority of unambiguous primary and metastatic non-desmoplastic cutaneous melanomas in contrast to negativity or rare weak and patchy positivity in benign nevi, opening the way to its use for separating benign from malignant melanocytic neoplasm (147). Additionally, later studies investigated the potential utility of PRAME IHC in the distinction of nodal nevi from metastatic melanoma (149), the diagnosis and margin assessment in lentigo maligna (151) and, the identification of malignant transformation in melanocytic nevi (150).

The usefulness of PRAME IHC for evaluating challenging melanocytic neoplasms has recently been assessed in a few publications. Sensitivity and specificity of PRAME IHC for the diagnosis of malignant melanocytic

proliferation varies respectively from 47% to 95.8% and 95.3% to 98.8%, depending on the authors (159,160,170).

This study aims to improve the current body of knowledge on the utility of PRAME IHC for evaluating challenging samples of melanocytic proliferation. To this end, we correlated PRAME immunoreactivity with the final and integrative diagnosis in our institutional cohort of challenging melanocytic neoplasms samples.

2.3 Materials and methods

2.3.1 Case selection and subclassification

This study was conducted in the Department of Dermatopathology, University Hospital of Strasbourg. We retrospectively selected in our institutional database all challenging cases of melanocytic proliferation for which a definite designation of benign or malignant could not be given with confidence at the time of diagnosis, including those sent out for expert consultation, from January 2016 to January 2021. At least two dermatopathologists initially analyzed each case. For the purpose of our study, we retrieved all hematoxylin-eosin and immunohistochemistry-stained slides. Two experienced dermatopathologists reviewed all slides and confirmed the challenging nature of these cases. We gathered relevant clinical data from the patient's medical charts, including re-excision, locoregional recurrence of melanocytic proliferation, and the advent of distant metastasis. For cases that were sent out for expert consultation, we collected the conclusions of the second

analysis, including molecular tests results (FISH). After reviewing all slides and considering all collected data, each case was classified as "favor benign" neoplasm or "favor malignant" neoplasm. For biopsy case with subsequent definitive excision, we retained the final diagnosis given on the surgical piece. The main benign differential diagnosis was also recorded for each case. For our study, we used the World Health Organization's classification of skin tumors (4th edition, 2018) to subclassify each tumor. Morphological categories included challenging nevus (severely dysplastic, mitotically active and/or traumatized nevus), *de novo* melanoma (*de novo* superficial spread melanoma (SSM) and *de novo* nevoid melanoma), nevus-associated melanoma (NAM), defined by the presence of malignant atypical melanocytic proliferation coexisting with regular benign nevocytes, congenital nevus, melanoma arising in congenital nevus, cellular blue nevus, melanoma arising in blue nevus, deep penetrating nevus (DPN), lentiginous melanocytic nevus, lentigo maligna, and Spitzoid neoplasms. For the purpose of our study, we choose not to use the descriptive and provisional terminologies proposed by the WHO consensus meeting working group that characterize melanocytic lesions with conflicting criteria such as superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance and melanocytic tumor of uncertain malignant potential.

2.3.2 *PRAME Immunohistochemistry and interpretation*

We selected and retrieved the most representative formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks for each case. Five-micrometer-thick sections were cut and stained with a commercially available anti-PRAME recombinant monoclonal antibody (mAb EPR20330, #219650; Abcam, 1:200 dilution) on a Ventana Benchmark ULTRA platform (Ventana Medical Systems, Roche tissue diagnostics, Tucson, AZ, USA). Two dermatopathologists analyzed the immunostained slides independently from the final diagnosis. Using a previously proposed scoring system (147), the staining was expressed as the overall percentage of immunopositive neoplastic cells' nuclei per total number of tumor cells, regardless of its intensity. No staining at all was recorded as score 0. Labelling of 1% to 25% of tumors cells was recorded as score 1+. Staining of 26% to 50% and 51% to 75% of tumor cells were respectively recorded as score 2+ and score 3+. Diffuse positivity, defined by more than 76% of positive tumor cells was recorded as score 4+. The staining was estimated through visual inspection performed by two authors (AF and MM). Only a diffuse immunopositivity (>75% of tumoral cells) was considered positive. Furthermore, for ambiguous melanocytic proliferation occurring on a pre-existing nevus, the staining was considered positive if more than 75% of the morphologically atypical neoplastic cells were labeled, excluding morphologically unambiguous benign nevocytes. Any other pattern of staining was considered negative. If a consensus concerning immunopositivity or

immunonegativity of the tumor was not directly achieved, the percentage of immunopositive cells was counted on ten high magnification fields and recorded as the final immunostaining interpretation.

This study was performed under the IRB-approved protocol NCT 05089188.

2.4 Results

2.4.1 Description of the cohort and classification

We identified and retrieved a total of 55 challenging samples of melanocytic proliferation. Forty-two were surgical excision pieces, and 13 were biopsies. The median and mean age of patients at the sampling time were respectively 46,8 and 51 years.

Our cohort (*Table 1*) included cases with indefinite diagnosis between challenging nevus versus *de novo* melanoma (n=11), challenging nevus versus NAM (n=19), congenital nevus versus melanoma arising in congenital nevus (n=1), cellular blue nevus versus melanoma arising in blue nevus (n=1), DPN versus melanoma (n=5), lentiginous melanocytic nevus versus lentigo maligna (n=10) and Spitzoid tumors with indefinite benign or malignant designation (n=8). Twenty-three cases were sent out for expert consultation, including 3 challenging nevi versus *de novo* melanoma, 4 challenging nevi versus NAM, one congenital nevus versus melanoma, one cellular blue nevus versus melanoma, 5 DPN versus melanoma, one lentiginous melanocytic nevus versus lentigo maligna and 8 Spitzoid tumors.

	Subtypes	All cases (n=55 cases)	Expert consultation (n=23)	Final diagnosis	
				Favor benign (n= 24 cases)	Favor malignant (n= 31 cases)
Initial diagnosis	Challenging nevus vs. de novo SSM melanoma	11 (20%)	3	7	4
	Challenging nevus vs. nevus-associated melanoma	19 (34,5%)	4	5	14
	Congenital nevus vs. SSM melanoma	1 (1,8%)	1	1	0
	Cellular blue nevus vs. melanoma	1 (1,8%)	1	1	0
	Deep penetrating nevus vs. melanoma	5 (9,1%)	5	5	0
	Lentiginous melanocytic nevus vs. lentigo maligna	10 (18,2%)	1	1	9
	Spitzoid neoplasms	8 (14,5%)	8	4	4

Table 1 : Description of the cohort with specific morphologic categories and final diagnosis interpretations.

Additional immunohistochemistry and molecular testing were performed on respectively 13 and 5 of these cases (*Table 2*). Concerning immunohistochemical stains, the expert dermatopathologist requested for second opinion used commercially available anti-BRAF V600E (n=8), anti-B-catenin (n=4), anti-NRAS Q61R (n=4), anti-ROS1 (n=3), anti-ALK (n=3), anti-BAP-1 (n=2) and anti-Pan-TRK (n=2) antibodies. For each case, immunohistochemistry results were integrated with all clinical, morphological, and molecular features.

Additional FISH analysis was performed on 5µm formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections of 5 cases. The FISH panel consist of locus-specific probes targeting the *RREB1* gene (6p25), *MYB* gene (6q23), and *CCND1* gene (11q13) and the centromere of chromosome 6 (CEP6) (Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL). An additional probe set for *CDKN2A*(9p21)/CEP9 was also used. Four challenging nevus versus melanoma and one Spitzoid tumor sent out for outside consultation received a more definite diagnosis from the initial one concerning benignity or malignancy (one in favor of benignity and 4 in favor of malignancy).

Expert consultation	Total (n=23)	23/55 (41,8%)	Favor benign	Favor malignant
			14 (60,9%)	9 (39,1%)
	Additional immunohistochemistry (n)	13	9	4
	Molecular tests (n)	5	2	3
	Disagreement with initial diagnosis	5	1	4

Table 2: Cases sent out for expert consultation.

All biopsy cases received a definitive diagnosis concerning benignity or malignancy on subsequent surgical excision. According to medical chart's data, no patients experienced locoregional recurrence or distant metastasis.

Final subclassification carried out for our study resulted in 24 “favor benign” neoplasms and 31 “favor malignant” neoplasms. Specific morphologic categories subgroups of neoplasms are reported in *Table 1*.

2.4.2 PRAME IHC interpretation and correlation with the final diagnosis

Out of this study of 55 challenging cases of melanocytic proliferation, a total of 31 were positive for PRAME IHC. For 51 of our cases (92.7%), PRAME immunostaining pattern was concordant with the final and integrative diagnosis. In our cohort, initial PRAME IHC interpretation disagreement occurred in 2 cases, and was resolved by cell counting. The inter-observer PRAME IHC interpretation agreement reached 96,4% ($\kappa=0,93$).

Twenty-nine tumors out of the “favor malignant” final subgroup showed positive staining with PRAME antibody (*Figure 1- 2*). Two neoplasms of this subgroup (one challenging nevus versus NAM and one Spitzoid tumor) were either totally negative either focally positivity (<26% of tumors cells) and were considered immunonegative.

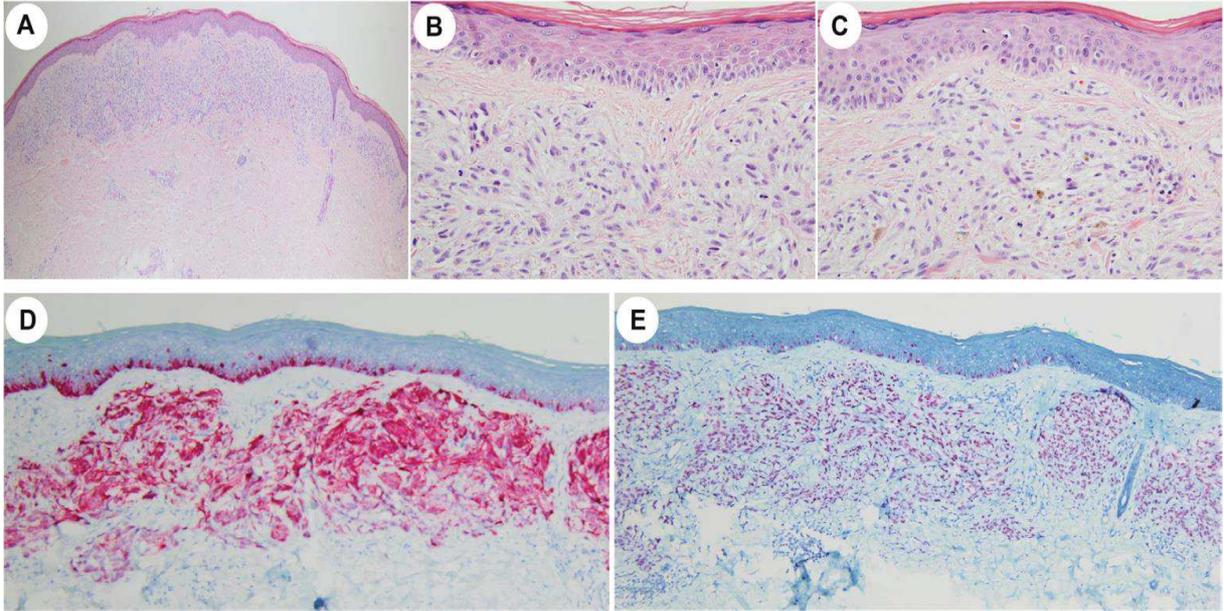


Figure 1 : Atypical melanocytic proliferation in favor of nevoid melanoma (case sent out for expert consultation). Fairly symmetrical and relatively well limited melanocytic lesion mainly occupying the dermis (A, HE X4). Sheets of melanocytic cells with oval or more spindle-shaped nuclei with slight atypia and moderate mitotic activity (4 mitoses/mm²), rare pagetoid migration (B and C, HE X40, and D, Melan-A IHC X10). Diffuse PRAME immunopositivity of intradermic and intraepidermic melanocytic cells (E, PRAME IHC X10).

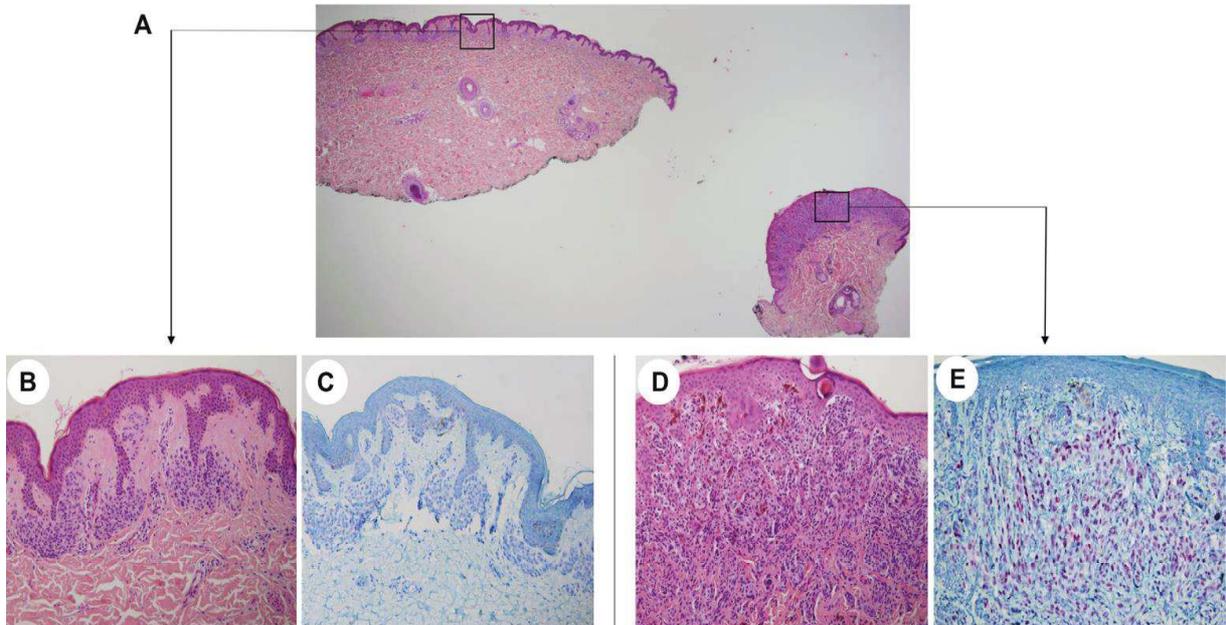


Figure 2 : Atypical melanocytic proliferation in favor of invasive SSM occurring on a pre-existing nevus (case sent out for expert consultation) (A, HE X2). Dermal nests of regular melanocytes, negative for PRAME IHC (B, HE X20 and C, PRAME IHC X20). Dermal nests and sheets of epithelioid and spindle-shaped melanocyte with atypical nuclei, diffusely (>80%) immunopositive for PRAME (D, HE X20 and E, PRAME IHC X20).

Among the “favor benign” final subgroup, two cases of challenging nevi were diffusely immunoreactive for PRAME (*Figure 3*). The remaining 22 cases were negative, showing either focal positivity either complete negativity.

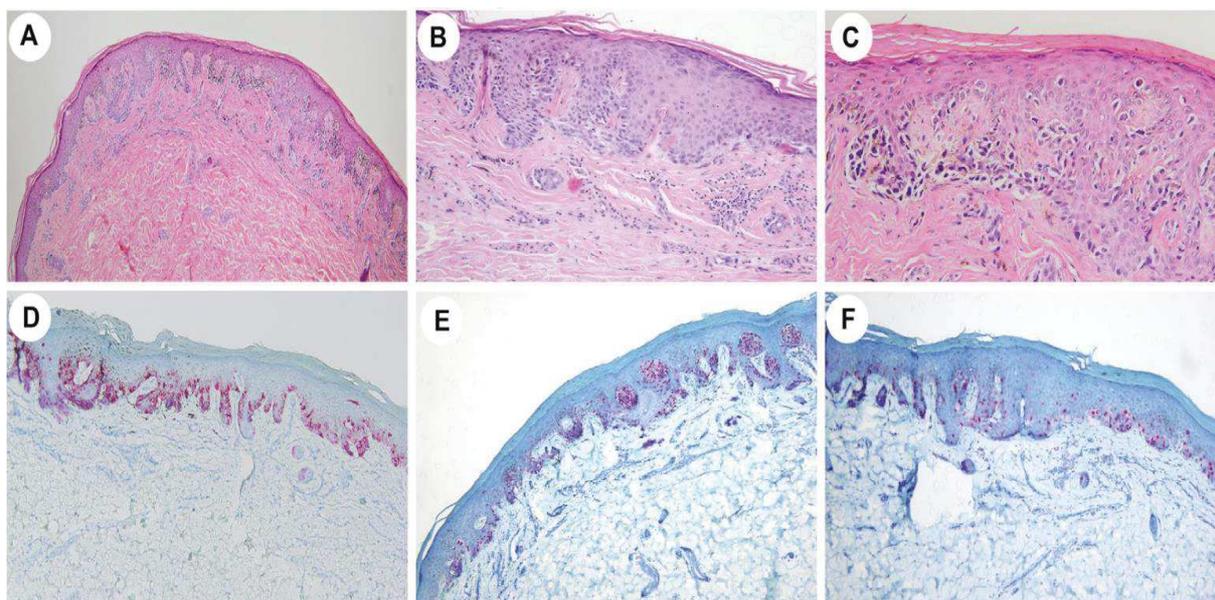


Figure 3: Atypical melanocytic proliferation in favor of atypical junctional naevus. Ancillary tests showed negativity with anti-ALK, anti-ROS1, anti-Pan-TRK, anti-NRAS Q61R and anti-BRAF V600E antibodies, and FISH signal patterns within normal ranges. Junctional melanocytic proliferation with mainly lentiginous architecture and some degrees of nuclear atypia. Note the presence of mild spongiosis and rare foci of parakeratosis (A, HE X 4, B, HE X10, C HE X10, D MELAN-A IHC X4). Diffuse immunopositivity for PRAME IHC in melanocytic cells (E and F, PRAME IHC X10).

In our cohort of challenging melanocytic proliferation, the specificity and sensitivity of PRAME IHC for benign/malignant designation were respectively of 91.7% and 93.5% (Table 3).

Subtypes		PRAME IHC +	PRAME IHC -	Total
Favor benign	Challenging nevus vs. de novo melanoma	1	6	7
	Challenging nevus vs. nevus-associated melanoma	1	4	5
	Congenital nevus vs. melanoma	0	1	1
	Cellular blue nevus vs. melanoma	0	1	1
	Deep penetrating nevus vs. melanoma	0	5	5
	Lentiginous melanocytic nevus vs. lentigo maligna	0	1	1
	Spitzoid neoplasms	0	4	4
	Total, n (%)	2 (8.3%)	22 (91.7% = Specificity)	24
Favor malignant	Challenging nevus vs. de novo melanoma	4	0	4
	Challenging nevus vs. nevus-associated melanoma	13	1	14
	Congenital nevus vs. melanoma	0	0	0
	Cellular blue nevus vs. melanoma	0	0	0
	Deep penetrating nevus vs. melanoma	0	0	0
	Lentiginous melanocytic nevus vs. lentigo maligna	9	0	9
	Spitzoid neoplasms	3	1	4
	Total	29 (93.5% =Sensitivity)	2 (3.2%)	31
Total	31	24	55	

Table 3 : Correlation of PRAME IHC with the final diagnosis interpretation.

2.4.3 Correlation of PRAME IHC with molecular findings

Among the 23 cases sent out for expert consultation, additional FISH studies were performed as previously detailed on 4 Spitzoid neoplasms and one challenging nevus versus *de novo* melanoma. FISH results were abnormal, supporting malignancy, in 3 Spitzoid neoplasms: 2 cases exhibiting *CDKN2A* homozygous loss and one case exhibiting *CDKN2A* heterozygous loss. All 3 cases were classified as “favor malignant” neoplasms. The 2 remaining cases (one Spitzoid neoplasm and one challenging nevus versus *de novo* melanoma) showed FISH signal patterns within normal ranges. Both cases were classified as “favor benign” tumors.

PRAME immunohistochemistry was discordant with FISH results in 2 of these 5 cases, resulting in a 60% overall correlation between PRAME IHC and FISH results (*Table 4*).

	Cases (n=5)	Final diagnosis	Subtypes	FISH results	PRAME IHC results
Expert consultation cases with additional molecular tests	1	Favor malignant	Spitzoid neoplasm	CDKN2A homozygous loss	+
	2	Favor malignant	Spitzoid neoplasm	CDKN2A heterozygous loss	+
	3	Favor malignant	Spitzoid neoplasm	CDKN2A homozygous loss	-
	4	Favor benign	Spitzoid neoplasm	No abnormality	-
	5	Favor benign	Challenging nevus vs. <i>de novo</i> SSM	No abnormality	+

Table 4 : Correlation between FISH and PRAME IHC results.

2.5 Discussion and Conclusion

As a CTAs family member, PRAME expression is predominantly restricted to malignancies and has been reported especially in uveal and cutaneous melanomas (119,134) but also in hepatocellular carcinoma, bladder carcinoma, breast carcinoma, and various subtypes of sarcomas (137,171–173). PRAME immunohistochemistry detection has been proven highly reliable for distinguishing unambiguous malignant melanocytic proliferation from benign ones (147). More recently, its usefulness for assessing diagnostically challenging melanocytic neoplasms has been investigated in a few cohorts of

cases (159,160,170). The results are broadly consistent and show a high specificity of PRAME IHC to assess melanocytic neoplasms' benign/malignant nature (ranging from 93.5 to 98.8). However, depending on the authors, PRAME IHC sensitivity varies significantly, ranging from 47% to 95.8%. These discrepancies could be explained by the differences of threshold adopted for the definition of PRAME immunopositivity (from 60% to 75% of neoplastic cells) and limitations of interobserver agreement in diagnosis and immunohistochemical assessment. Moreover, variabilities in PRAME expression between subtypes of melanocytic neoplasms have been reported. Indeed, Raghavan and al. reported a diffuse PRAME expression in a few benign Spitz neoplasms that impaired the overall performance of the staining in their study. Alomari *et al.* also reported less specificity of PRAME IHC to assess atypical intraepidermal melanocytic proliferation (64.3%) and Spitzoid tumors (88.2%) than in other subtypes of proliferation.

Herein, we evaluated PRAME immunoreactivity in our institutional cohort of ambiguous melanocytic tumors. Acknowledging that assessment of such tumors remains challenging and is associated with significant diagnostic disagreement, we subclassified each challenging melanocytic neoplasm into a “favor benign” or a “favor malignant” group, using all available data. Our results are roughly in agreement with previous knowledge on the subject. Indeed, PRAME immunopositivity was found in only 8.3% of « favor benign » melanocytic tumors and 93.5% of « favor malignant » ones. In our cohort, PRAME IHC

expression was discordant with the final favored diagnosis in 4 cases (7,3%).

Among these cases, there were:

- One “favor benign” challenging nevus versus *de novo* melanoma (*Figure 3*). Clinically, it was an old and quite stable lesion coming from the back of the hand of a 28-year-old woman. The histopathological assessment showed a junctional melanocytic proliferation with mainly lentiginous architecture and some degrees of nuclear atypia. Mild spongiosis and rare foci of parakeratosis were seen. Immunohistochemistry staining did not show p16 expression loss. This challenging case were sent out for expert consultation. Ancillary tests showed negativity with anti-ALK, anti-ROS1, anti-Pan-TRK, anti-NRAS Q61R and anti-BRAF V600E antibodies, and FISH signal patterns within normal ranges. After almost two years of clinical follow-up, no loco-regional recurrence or metastasis occurred.

- One “favor benign” challenging nevus versus NAM coming from the shoulder of a 45-year-old man. The histopathological assessment showed a composed melanocytic proliferation with marked junctional activities and mild nuclear atypia. Immunohistochemistry staining did not show p16 expression loss. Clinical history of recent trauma along with foci of spongiosis, parakeratosis, focal dermal fibrosis, and slight dermal inflammatory infiltrate favored benignity. After more than three years of clinical follow-up, no loco-regional recurrence or metastasis occurred.

- One “favor malignant” Spitzoid neoplasm. Clinically, it was a recent nodular lesion coming from the leg of a 45-years-old man. The histopathological assessment showed a well-limited and fairly symmetrical proliferation of spindle-shaped or oval melanocytic cells arranged in junctional and dermal nests, with nuclear atypia and some dermal mitoses. Immunohistochemistry staining showed clonal loss of p16 expression in tumor cells. FISH analysis showed homozygous CDKN2A loss in tumors cells.

- One “favor malignant” challenging nevus versus NAM coming from the leg of a 57-year-old man that showed recent changes, without any history of trauma. The histopathological assessment showed a slightly asymmetrical composed melanocytic proliferation with some degrees of nuclear atypia, a slight decrease in maturation gradient, and few pagetoïd spread at one edge of the lesion.

Interestingly, all four « favor benign » Spitzoid neoplasms were either negative either very focally positive (<25% of neoplastic cells). As mentioned above, one « favor malignant » Spitzoid tumors entirely lacks PRAME immunoreactivity; the remaining three were diffusely stained (*Figure 4*). In our Spitzoid tumors cohort, PRAME IHC sensitivity and specificity were respectively of 75% and 100%.

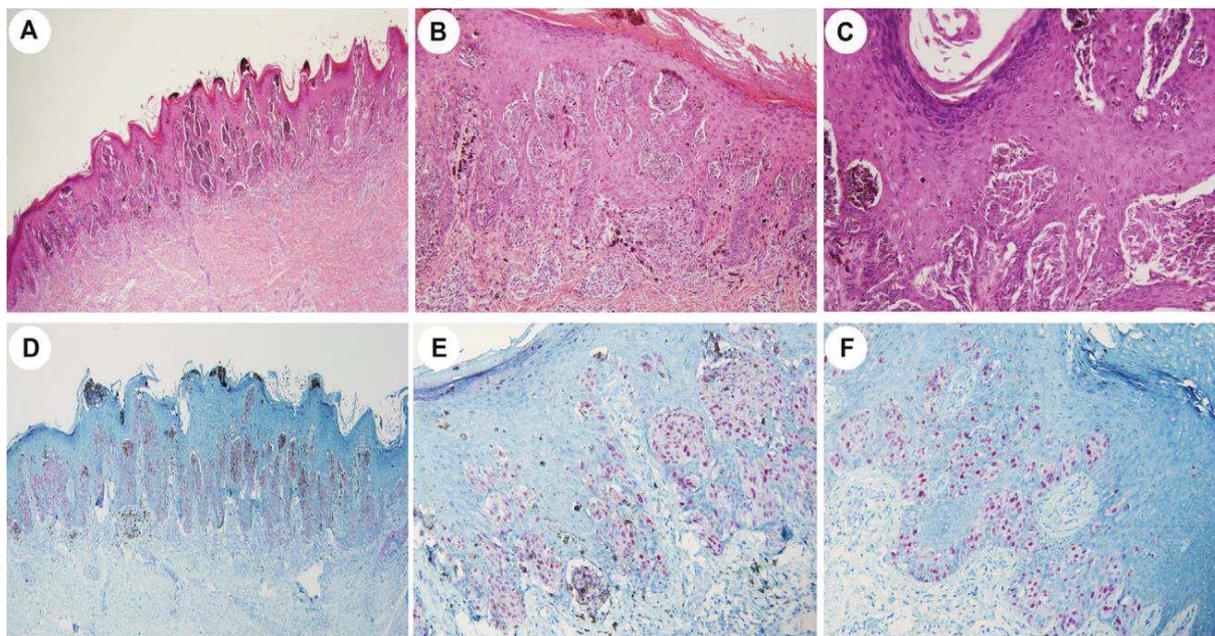


Figure 4 : Atypical melanocytic proliferation in favor of Spitzoid melanoma coming from the heel of a 35-years-old woman. FISH analysis showed homozygous CDKN2A loss in tumor cells. Well-limited and fairly symmetrical proliferation of spindle-shaped or oval melanocytic cells with nuclear atypia. Cells are arranged in junctional nests of various shapes and sizes with frequent pagetoid migrations (A, HE X 4, B, HE X10, C, HE X20). Diffuse immunopositivity for PRAME IHC in tumors cells (D, PRAME IHC, X4, E, PRAME IHC X 10, F, PRAME IHC X20).

Moreover, among fourteen challenging cases of « favor » naevus-associated melanoma (NAM), including ten *in situ* melanomas occurring on composed nevi, thirteen showed a diffuse PRAME expression pattern in the morphologically suspected cellular component. In those cases, morphologically

benign cells showed a patchy immunopositivity pattern (<25% of cells) or complete negativity. One case of « favor » naevus-associated melanoma showed only focal immunopositivity (less than 50% of morphologically suspected cellular component). In our NAM cohort, PRAME IHC sensitivity was 92.8%. These data are in agreement with those reported by Lohman *et al.*, who showed the great utility of PRAME IHC for distinguishing benign/malignant melanocytic populations in unambiguous NAM (150). Our results strongly support the utility of PRAME IHC for the assessment of challenging cases of NAM.

According to these data, PRAME IHC could be a potential surrogate candidate of cytogenetic test in evaluating challenging melanocytic proliferation. However, the reported concordance between PRAME IHC and cytogenetic test results among challenging melanocytic neoplasms varies from 76% to 90%, depending on the authors (160,174). This concordance rate is considered insufficient to enable PRAME IHC as a surrogate for cytogenetic analysis. Accordingly, out of the twenty-three cases sent out for expert consultation, five cases received additional molecular analysis, including one « favor » Spitz nevus, 3 « favor » Spitzoid melanomas, and one « favor » junctional nevus. Among these 5 cases, the correlation of PRAME IHC with molecular findings and the final diagnosis was 60%. In addition to the few numbers of cases assessed, this low concordance rate could be explained by the fact that 80% of them were Spitzoid neoplasms.

Among our thirteen challenging biopsy cases, the correlation of PRAME IHC with the final diagnosis performed after definitive excision was 100%. Twelve were classified as « favor malignant » tumors after assessment of surgical excision piece and were diffusely immunopositive for PRAME. One biopsy case was finally classified as « favor benign » neoplasm and was completely negative for PRAME IHC. These findings could support the interest of PRAME IHC in evaluating biopsy samples of challenging melanocytic proliferation. However, we want to emphasize that partial biopsies of such tumors are not recommended for diagnostic purposes and are only acceptable in the setting of large suspicious lesions localized in cosmetic areas (*e.g.*, on the face or acral sites) or for large-diameter lesions where primary closure is not possible. Indeed, through unrepresentative sampling or the impossibility to assess architectural features, such biopsies could lead to misdiagnosis. Complete excisional biopsy with a 2 mm margin remains the most reliable way of achieving an accurate histopathological diagnosis and staging of melanocytic tumors (175).

In summary, our study reinforces the current body of knowledge on the utility of PRAME IHC as an adjunct for evaluating challenging melanocytic proliferation. Among these, PRAME IHC shows high sensitivity and specificity for distinguishing malignant neoplasms from benign ones. Moreover, we confirm that PRAME staining allows distinguishing benign/malignant cellular contingent in naevus-associated melanoma. However, as previously reported,

occasional benign melanocytic proliferation shows diffuse positivity for PRAME IHC. We want to emphasize that the assessment of melanocytic proliferation should remain integrative and includes all clinical, histopathological and molecular data. PRAME IHC is an additional highly effective tool that could be used in everyday practice, but its interpretation should be made carefully.

3 Troisième partie : Discussion

Dans la plupart des cas, la nature maligne ou bénigne d'une tumeur mélanocytaire est aisément déterminée par l'analyse histologique. Une petite proportion de ces tumeurs pose toutefois un problème de diagnostic différentiel bénin / malin non résolu par les seuls critères cliniques et microscopiques. L'analyse de ces tumeurs mélanocytaires ambiguës nécessite fréquemment le recours à un avis d'expert ou à des examens complémentaires onéreux parfois difficilement accessibles. Un haut niveau d'expression de PRAME dans les proliférations mélanocytaires malignes a récemment été rapporté. Cette protéine, impliquée dans les mécanismes moléculaires oncogéniques des mélanomes, se caractérise par un niveau d'expression négligeable dans les cellules somatiques humaines. La détection immunohistochimique de cette protéine a une grande sensibilité et spécificité pour distinguer la nature bénigne/maligne des proliférations mélanocytaires non équivoques. Toutefois, l'intérêt de cet immunomarquage dans l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës reste à ce jour peu étudié.

L'objectif de notre étude était de déterminer les performances diagnostiques de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse de tumeurs mélanocytaires ambiguës. Après avoir récupéré les données cliniques concernant le suivi des patients, les résultats des analyses moléculaires, les conclusions des relectures d'experts et examiné l'ensemble des éléments

histopathologiques, nous avons classé chacun de nos cas en « tumeur plutôt maligne » ou en « tumeur plutôt bénigne ». L'expression immunohistochimique de PRAME a été évaluée indépendamment du diagnostic final retenu, puis corrélé à celui-ci. Notre étude a porté sur 55 cas, dont 31 « tumeurs plutôt malignes » et 24 « tumeurs plutôt bénignes ». Parmi ces lésions, 31 avaient un marquage positif pour PRAME, dont 29 (93,5 %) des « tumeurs plutôt malignes » et 2 (8,3%) des « tumeurs plutôt bénignes ». L'immunomarquage de PRAME avait ainsi une spécificité de 91,7% et une sensibilité de 93,5% pour la distinction du caractère bénin/malin.

Les 2 « tumeurs plutôt malignes » négatives pour PRAME correspondaient à :

- Une tumeur maligne de Spitz, apparue récemment sur la cuisse d'une femme de 45 ans. Il s'agissait d'une tumeur symétrique et plutôt bien limitée faite de mélanocytes épithélioïdes modérément atypiques avec perte complète de p16. L'étude par FISH a mis en évidence une perte homozygote de CDKN2A. Le marquage de PRAME était totalement négatif dans la prolifération mélanocytaire malgré une positivité intense des sébocytes.
- Un mélanome invasif développé sur un nævus préexistant (lésion pigmentée ancienne récemment modifiée). Il s'agissait d'une tumeur discrètement asymétrique faite avec un certain degré d'anisocaryose, une perte de la maturation des cellules vers la profondeur, une expression de HMB45 dans une partie du contingent tumoral du derme réticulaire et

quelques images de migration pagétoïde latérales. Moins de 50 % des cellules tumorales atypiques étaient PRAME-positives.

Les 2 « tumeurs plutôt bénignes » positives pour PRAME correspondaient à :

- Un nævus atypique ancien et non évolutif du dos de la main d'une femme de 28 ans. La prolifération mélanocytaire jonctionnelle était d'architecture lentigineuse, parfois légèrement confluyente et faite de cellules à noyaux discrètement irréguliers. Un second avis et une analyse FISH étaient en faveur d'une lésion bénigne.
- Un nævus atypique d'apparition récente sur l'épaule d'un homme de 45 ans. On observait une prolifération composée à forte activité jonctionnelle avec de légères atypies cyto-nucléaires. Le patient rapportait une irritation récente de la lésion ; on notait des modifications épidermiques d'allure réactionnelle (spongieuse, parakératose...). L'ensemble de ces données était en faveur du caractère bénin.

Les résultats de notre étude sont globalement concordants avec les rares données de la littérature. Ils soulignent l'intérêt de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës. L'interprétation doit rester prudente et raisonnée puisque quelques tumeurs bénignes peuvent avoir une positivité diffuse et que de rares néoplasmes malins peuvent rester immunonégatifs.

Compte tenu de ces données, on pourrait envisager d'utiliser cet immunomarquage comme alternative aux investigations cytogénétiques dans

l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës. Cependant, les taux de concordance entre les résultats des tests cytogénétiques (FISH et CGH-array) et ceux de l'immunomarquage de PRAME varient entre 76% et 90% selon les études. Ceci est insuffisant pour envisager de remplacer les tests cytogénétiques par le marquage PRAME (160,174). Dans notre cohorte, 5 cas ont fait l'objet d'analyses cytogénétiques, un nævus jonctionnel, un nævus de Spitz et trois tumeurs malignes de Spitz. Les résultats de l'immunomarquage de PRAME étaient concordants avec les données des analyses cytogénétiques dans 3 cas sur 5 (60%). Ce faible taux, établi sur 5 cas seulement, souligne l'importance d'intégrer l'ensemble des données cliniques, microscopiques et moléculaires. Le marquage de PRAME vient enrichir et compléter l'arsenal des outils déjà disponibles pour l'analyse de ces tumeurs d'interprétation histologique difficile.

Plusieurs auteurs ont rapporté de moins bonnes performances du marquage de PRAME dans les tumeurs du spectre Spitz (147,157,159). Dans notre étude, l'immunomarquage de PRAME présentait toutefois une spécificité de 100 % et une sensibilité de 75% pour la détermination de la nature bénigne/maligne, mais sur relativement peu de cas ; les 4 nævus de Spitz étaient totalement négatifs, ou faiblement et focalement positifs (<25% des cellules tumorales marquées). Parmi les 4 tumeurs malignes de Spitz, 1 était totalement négative et les 3 autres avaient une immunopositivité diffuse.

Notre cohorte comportait 14 mélanomes développés sur nævus, dont 10 *in situ* et 4 invasifs. Dans 13 cas on observait un marquage diffus des cellules

mélanocytaires atypiques. Les cellules non suspectes étaient totalement négatives ou focalement positives (<25% des cellules). Un cas de mélanome invasif développé sur nævus avait une immunopositivité seulement focale (<50% des cellules) dans le contingent cellulaire suspect. Dans ce groupe de tumeur, la sensibilité de l'immunomarquage de PRAME était de 92,8%. Ces données concordent avec celles rapportées par Lohman et al. (150) et soulignent l'intérêt du marquage de PRAME dans cette situation.

La mesure de l'épaisseur tumorale selon Breslow est le paramètre histologique le mieux corrélé au pronostic (176). Dans un mélanome sur nævus, cette épaisseur est souvent difficile à déterminer en raison du contingent cellulaire bénin qui ne doit pas être inclus dans la mesure. L'immunomarquage de PRAME pourrait représenter une aide précieuse dans ces situations ; à ce jour toutefois, aucune étude n'a, à notre connaissance, évalué son intérêt.

Notre cohorte comportait 13 prélèvements biopsiques de tumeurs de diagnostic difficile, dont 12 malignes. La corrélation entre le marquage de PRAME et le diagnostic final retenu après l'analyse des pièces d'exérèse était de 100%. Ces données soulignent l'intérêt de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des biopsies de tumeurs mélanocytaires. Toutefois, l'analyse des tumeurs mélanocytaires requiert une appréciation de l'architecture et de la limitation latérale et doit donc être faite autant que possible sur une pièce d'exérèse complète. Ainsi, une biopsie n'est légitime que dans un nombre restreint de situations (grandes lésions suspectes localisées au visage, grandes

lésions d'exérèse difficile), ce type de prélèvement pouvant conduire à un diagnostic erroné.

Dans notre étude, comme dans d'autres travaux (147,150), une tumeur mélanocytaire était considérée comme positive pour PRAME lorsque plus de 75% des cellules tumorales suspectes avaient un marquage nucléaire, quelle qu'en soit l'intensité. L'évaluation de l'immunoréactivité a été réalisée indépendamment par deux auteurs (AF et MM). Lorsqu'un consensus n'était pas atteint directement, un comptage du pourcentage de cellules positives sur dix champs à fort grandissement était réalisé et sa valeur était retenue comme résultat final. Dans notre cohorte, la reproductibilité inter-observateur était bonne, avec un consensus atteint par une évaluation semi-quantitative dans 96,3% des cas ($\kappa=0,93$). Seules 2 lames se sont révélées d'interprétation équivoque et ont nécessité un comptage cellulaire. Un autre seuil de positivité a été proposé par Raghavan *et al* (159) : plus de 60 % des cellules tumorales avec un marquage nucléaire de PRAME, quelle qu'en soit l'intensité. En adoptant ce seuil dans notre étude, les performances diagnostiques du marquage de PRAME auraient été très proches de celles que nous rapportons, avec une spécificité légèrement plus faible (87,5 % vs 91,7%). Ainsi, le seuil de positivité le plus communément utilisé (>75% de cellules tumorales suspectes avec un marquage nucléaire) semble pertinent et permet une bonne reproductibilité inter-observateur en routine, comme l'ont confirmé plusieurs auteurs (177,178). Toutefois, avec ce seuil, la sensibilité pour le diagnostic des tumeurs malignes

est variable selon les études (de 47% à 95,8%). (159,160,170,177,178). Dans ce contexte, certains auteurs préconisent d'interpréter les résultats de l'immunohistochimie anti-PRAME comme une valeur ordinale, un marquage de > 75 % des cellules tumorales étant en faveur de la malignité, un marquage de < 25 % étant en faveur de la bénignité, et un marquage de 25 à 75 % serait non contributif (177).

Il existe peu de données sur la signification de l'intensité du marquage des cellules tumorales avec l'anticorps anti-PRAME. En utilisant cet anticorps dans notre pratique quotidienne, nous avons constaté une corrélation entre l'aspect morphologique de la prolifération et l'intensité du marquage. En effet, dans les mélanomes qui ont des signes histologiques d'agressivité (degré d'atypies cytologiques, haut index mitotique, ulcération, infiltration profonde...), le marquage nucléaire semble être plus intense que dans les tumeurs ayant moins de critères d'agressivité. Cette observation n'a pas fait l'objet d'une analyse rigoureuse, mais elle va dans le sens de l'implication de la protéine PRAME dans les mécanismes oncogéniques des tumeurs mélanocytaires. Elle semble de plus en adéquation avec la corrélation qui a été montrée entre l'intensité d'expression de *PRAME* (quantifié par RT-q-PCR) et le pronostic du mélanome choroïdien notamment (134–137). Dans ce contexte, il pourrait être intéressant d'évaluer l'utilité de l'immunomarquage de PRAME comme marqueur pronostique.

Notre étude a été réalisée sur des tumeurs mélanocytaires ambiguës, dont la nature maligne ou bénigne est difficile à déterminer sur les seules données de l'examen clinique et histopathologique.

Nos cas s'intègrent ainsi dans deux grands cadres lésionnels :

- les tumeurs mélanocytaires du spectre des mélanocytomes, qui ont un potentiel biologique défini comme intermédiaire (ou incertain) dans la classification anatomo-clinique des tumeurs mélanocytaires (21). Bien que faisant encore l'objet d'une controverse, plusieurs études ont montré que ces tumeurs ont un profil génétique atypique, intermédiaire entre celui des tumeurs bénignes et malignes (35,106). Il y aurait ainsi un lien phylogénétique entre un précurseur tumoral (le nævus) et les mélanomes invasifs. Dans ce modèle, on décrit le passage d'une tumeur bénigne à une tumeur « intermédiaire » (nævus dysplasique ou autre mélanocytome), puis à une tumeur maligne d'abord in situ puis invasive. Cette progression serait la conséquence d'une accumulation d'altérations génétiques. Malgré d'importants efforts déployés pour établir des critères de diagnostic et une nomenclature claire et universelle, la reproductibilité inter et intra-observateur est médiocre pour le diagnostic de ces tumeurs (96).

- les tumeurs mélanocytaires qui ne s'intègrent dans aucune entité anatomo-clinique précise mais dont les aspects histopathologiques sont d'interprétation équivoque et peuvent faire suspecter la malignité (nævus traumatisé, nævus

mitotiquement actif...). La reproductibilité inter et intra-observateur est également médiocre pour le diagnostic de ces tumeurs (179).

Dans notre étude, nous avons inclus des cas de tumeurs mélanocytaires pris en charge au laboratoire de Dermatopathologie de Strasbourg entre 2016 et 2021, pour lesquels un diagnostic de certitude n'avait pas pu être établi lors de l'analyse initiale. Cette sélection a été réalisée par une recherche de mots-clefs dans la conclusion des comptes -rendus histopathologiques établis durant cette période. Malgré la légitimité de définir des entités de potentiel biologique incertain dans la pratique quotidienne, il nous semblait important, pour notre étude et à la lumière d'une analyse intégrative, de trancher sur le potentiel évolutif de ces lésions et de classer chaque cas en « tumeur plutôt bénigne » ou « tumeur plutôt maligne ». La principale limite est que notre diagnostic final reste dans la majeure partie des cas présomptif.

Une grande partie des cas étudiés (61,8%) correspondent à des tumeurs mélanocytaires ambiguës superficielles. Le diagnostic de ces tumeurs pose plus un problème nosologique que pratique, puisque le risque évolutif est faible. Le diagnostic de ces tumeurs est un problème courant, chronophage et parfois dispendieux, avec une mauvaise reproductibilité inter et intra-observateur. Malgré des conséquences thérapeutiques et pronostiques limitées, ces tumeurs ont un important impact psychologique et social.

L'incidence du mélanome a été multipliée par six dans le monde depuis 1980 (180). Compte tenu d'une relative stabilité de l'incidence des mélanomes épais

et de la mortalité pendant cette période, certains auteurs interprètent cette augmentation d'incidence comme une « épidémie de diagnostic » plus qu'une véritable augmentation des cas de mélanome (181). Cette « épidémie » serait la conséquence de la généralisation et l'intensification de la surveillance clinique des lésions pigmentées et d'une modification des critères histopathologiques de malignité. Ainsi, on cite une étude où neuf dermatopathologistes experts ont examiné 40 tumeurs cutanées de diagnostic histopathologique posé vingt ans auparavant. Un grand nombre des tumeurs initialement « bénignes » ont été reclassées en tumeurs malignes (augmentation de 64% des diagnostics de malignité) alors qu'aucune des tumeurs initialement « malignes » n'a été déclassée (182). Ces éléments soulignent la place primordiale des pathologistes dans l'épidémiologie des tumeurs. Il est donc indispensable de définir des critères histopathologiques précis et reproductibles traduisant le potentiel évolutif de ces tumeurs. L'immunomarquage de PRAME semble une aide précieuse pour améliorer la reproductibilité inter observateur de l'analyse des tumeurs de diagnostic difficile

La réponse immunitaire joue un rôle primordial dans la défense anti-tumorale. Elle fait intervenir l'immunité innée, via les lymphocytes NK et les facteurs solubles comme l'interféron gamma et le TNF-alpha, ainsi que l'immunité adaptative. Celle-ci est dépendante de la reconnaissance spécifique, par les effecteurs du système immunitaire adaptatif, de molécules produites par la tumeur. Elle repose sur des mécanismes de cytotoxicité directe, via les

lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques, et de cytotoxicité médiée par les anticorps. Il est bien établi que les cellules effectrices du système immunitaire adaptatif sont capables de reconnaître et de lyser spécifiquement les cellules tumorales aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* (183–185). La compréhension des mécanismes de l'immunité anti-tumorale a permis de développer des stratégies thérapeutiques visant à amplifier les effecteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale. Ces traitements peuvent être actifs ou passifs, selon qu'il s'agit d'induire *in vivo* la réponse immunitaire (on parle de thérapie vaccinale antitumorale) ou bien d'apporter au patient des effecteurs cytotoxiques de « suppléance ».

En raison de son expression presque exclusivement restreinte aux cellules tumorales et de sa forte immunogénicité *in vivo*, la protéine PRAME représente une cible potentielle pour des thérapies immunes anti-tumorales (143,186–188). Des essais cliniques de thérapies vaccinales dirigées contre PRAME dans divers cancers solides rapportent un bon profil de tolérance mais une efficacité limitée (189,190). L'utilisation des cellules T à récepteur antigénique chimérique et l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre PRAME, ont montré une efficacité antitumorale contre le mélanome dans des études précliniques *in vitro* et *in vivo* (191,192), et sont à l'étude dans des essais de phase 1 ([NCT02743611](#)). Dans l'hypothèse où ces immunothérapies montraient une efficacité et une tolérance satisfaisantes, le marquage de PRAME pourrait constituer un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement.

4 Quatrième partie : Conclusions

Le terme de tumeur mélanocytaire ambiguë fait référence à l'ensemble des proliférations mélanocytaires dont la nature maligne ou bénigne est difficile à déterminer sur les seules données de l'examen clinique et histopathologique.

Notre étude consistait à évaluer les performances diagnostiques de l'immunomarquage de *Preferentially expressed Antigen in MELanoma* (PRAME) sur l'ensemble des cas de tumeurs mélanocytaires ambiguës analysées au laboratoire de Dermatopathologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg entre janvier 2016 et janvier 2021. Pour chaque tumeur, l'expression immunohistochimique de PRAME a été évaluée indépendamment du diagnostic final retenu, puis corrélé à celui-ci.

Notre cohorte était composée de 55 cas de tumeurs mélanocytaires ambiguës, parmi lesquelles 24 étaient considérées comme « plutôt bénignes » et 31 comme « plutôt malignes ». Vingt-trois cas avaient fait l'objet d'un second avis par un pathologiste expert en tumeurs mélanocytaires au moment du diagnostic initial et 5 d'analyses moléculaires complémentaires.

Dans notre étude, 93,5 % des tumeurs considérées comme « plutôt malignes » et 8,3 % des tumeurs considérées comme « plutôt bénignes » présentaient une immunopositivité diffuse pour PRAME. Cet immunomarquage présentait ainsi une spécificité de 91,7% et une sensibilité de 93,5% pour la détermination du caractère bénin ou malin des proliférations tumorales mélanocytaires.

Treize cas de la cohorte correspondaient à des prélèvements biopsiques dont l'interprétation histologique était difficile. La corrélation entre l'immunoréactivité des cellules tumorales pour PRAME et le diagnostic final retenu après examen histopathologique de la pièce d'exérèse était de 100%.

Dans les 13 tumeurs mélanocytaires ambiguës survenant sur un nævus préexistant, l'immunomarquage de PRAME, lorsqu'il était positif, était exclusivement restreint au contingent néoplasique morphologiquement atypique. L'immunomarquage de PRAME présentait une spécificité de 100 % et une sensibilité de 75% pour la détermination du caractère bénin ou malin de la prolifération tumorale dans nos 8 cas de tumeurs de Spitz.

Enfin, la reproductibilité inter-observateur de l'interprétation de l'immunohistochimie pour PRAME était considérée comme bonne, avec un coefficient kappa évalué à 0,93.

Nos résultats sont globalement concordants avec les rares données de la littérature existant sur le sujet et soulignent l'intérêt de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des tumeurs mélanocytaires ambiguës. Cet immunomarquage vient compléter l'arsenal des outils diagnostiques déjà disponibles. Une faible proportion de tumeurs mélanocytaires bénignes peut néanmoins présenter une positivité diffuse avec cet anticorps et de rares néoplasmes malins peuvent rester immunonégatifs. Son interprétation doit donc

rester prudente et être intégrée à l'ensemble des données cliniques, histopathologiques et, le cas échéant, moléculaires.

VU

Strasbourg, le... 07/07/2022

Le président du jury de thèse

Professeur Marie-Pierre Chenard

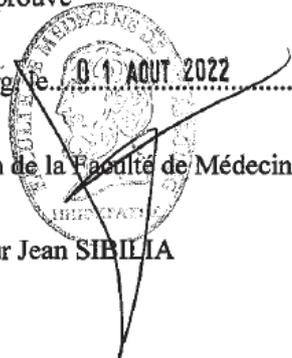


VU et approuvé

Strasbourg, le... 01 AOUT 2022

Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé

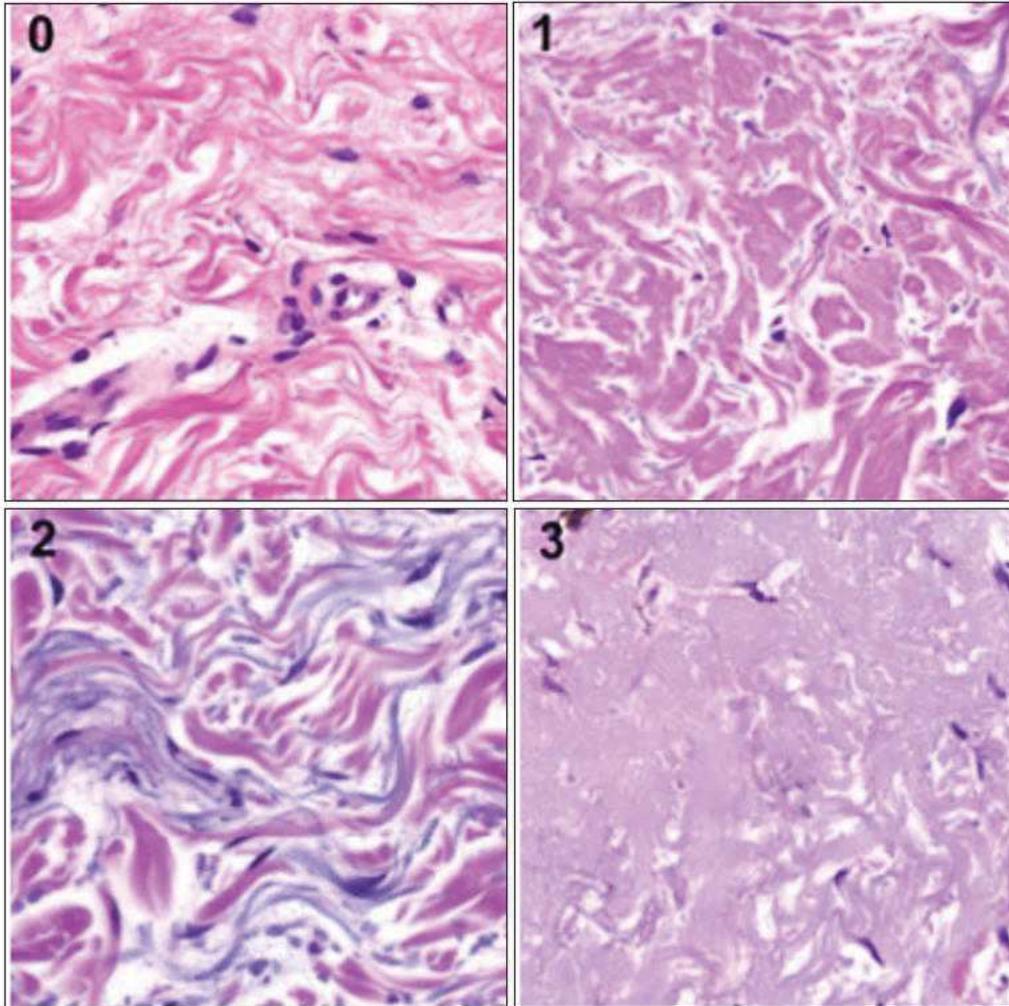
Professeur Jean SIBILLA



5 Abréviations

ALM : mélanome acro-lentigineux
CGH-array : puce d'hybridation génomique comparative
CSE : Cellules souches embryonnaires
ALM : mélanome acro-lentigineux
CGH-array : hybridation génomique comparative
CSE : cellules souches embryonnaires
CTA : cancer/testis Antigen
CTH : croissance tumorale horizontale
CTV : croissance tumorale verticale
DPN : nævus à extension profonde
DSC : dommages solaires cumulés
FISH : hybridation in situ en fluorescence
IAMPUS : proliférations mélanocytaires atypiques intra-épidermique de signification indéterminée
LM : lentigo malin
LMM : mélanome sur lentigo malin
MAPK : Mitogen-activated protein kinases
MBN : mélanome survenant sur nævus bleu
MELTUMP : tumeurs mélanocytaires de potentiel de malignité incertain
OMS : organisation mondiale de la santé
PCR : réaction de polymérisation en chaîne
PRAME: PReferentially expressed Antigen of Melanoma
SAMPUS : proliférations mélanocytaires atypiques superficielles de signification indéterminée
SSM : mélanome superficiel extensif
TMS : tumeur maligne de Spitz
UV : ultra-violet

6 Annexes



Annexe 1 : gradation histologique du degré d'élastose actinique. DSC 0 : absence de fibres élastiques visibles. DSC 1 : rares fibres élastiques dispersées individuellement entre des fibres de collagène. DSC 2 : nombreuses fibres élastiques distribuées principalement sous forme de conglomérat plus ou moins denses entre des fibres de collagène. DSC 3 : présence de dépôts amorphes bleu-gris, avec perte de l'aspect fibreux.

Adapté de Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. Science. 28 juill 2006;313(5786):521 - 2.

Mélanome survenant sur peau photo-exposée

➔ **Mélanome avec DSC faibles**

- Mélanome superficiel extensif
- (+/- mélanome nodulaire)

➔ **Mélanome avec DSC élevées**

- Mélanome sur lentigo malin
- Mélanome desmoplastique
- (+/- mélanome nodulaire)

DSC : dommages solaires cumulés

Mélanome survenant sur peau non photo-exposée
(ou sans association étiologique connue avec l'exposition aux rayons UV)

- Mélanome acro-lentigineux
- Tumeur maligne de Spitz
- Mélanome survenant sur nævus bleu
- Mélanome survenant sur nævus congénital géant

Annexe 2 : classifications anatomo-clinique et histo-moléculaire des mélanomes, OMS 4^{ème} édition.

Adapté de Elder DE, Barnhill RL, Bastian BC, et al. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018:66–71. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11.

7 Bibliographie

1. Quevedo WC, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Jimbow K. Role of light in human skin color variation. *Am J Phys Anthropol.* nov 1975;43(3):393-408.
2. Rouëssé J. Une histoire du cancer du sein en Occident. Enseignements et réflexions. Paris: Springer Verlag France; 2011. p. 230.
3. Barthelmé E. Histoire de la notion du cancer - Communication présentée à la séance du 13 juin 1981 de la Société française d'histoire de la médecine. Centre hospitalier régional de Metz-Thionville.
4. Chevallier J. Histoire du mélanome cutané : de la mélanose de Laennec à la fin du XX^e siècle. *Ann Dermatol Vénéréologie.* août 2017;144(8-9):545-57.
5. Laennec R. Sur les mélanôses. *Bull Fac Med Paris* 1812;1:24—6.
6. Carswell SR. *Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease.* Longman, Orme, Brown, Green and Longman; 1838. 324 p.
7. Norris W. Eight cases of melanosis with pathological and therrapeutical remarks of that disease. London: Longman; 1857.
8. Paget J. *Lectures on surgical pathology, 2.* London: Longman, Brown, Green and Longman; 1853. p. 639.
9. Hutchinson J. Lentigo melanosis. *Arch Surg* 1894;5:253—6.
10. Dubreuilh W. Lentigo malin des vieillards. *Ann Dermatol Syph* 1894;5:1092—9.
11. Dubreuilh W. De la mélanose précancéreuse. *Ann Dermatol Syph* 1912;3:129—51 [205—30].
12. Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Med J Aust.* 30 juin 1956;43(26):1082-7.
13. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* mars 1969;29(3):705-27.
14. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* nov 1970;172(5):902-8.
15. The Global Cancer Observatory, World Health Organization. *Melanoma of skin.* 2020.
16. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):1124-30.

17. ECIS-European Cancer Information System. Measuring cancer burden and its time trends across Europe. Available from: [https:// ecis.jrc.ec.europa.eu](https://ecis.jrc.ec.europa.eu). Accessed January 1, 2019. © European Union, 2019. 2019.
18. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.
19. Anne-Valérie Guizard Anne-Sophie Woronoff Sandrine Plouvier Karima Hammas Camille Lecoffre Lionel Lafay Morgane Mounier Gaëlle Coureau Brigitte Trétarre. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 : Mélanome cutané. 2018.
20. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology (Phila)*. avr 1970;2(2):85-98.
21. Elder DE, Barnhill RL, Bastian BC, et al. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018:66–71. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11.
22. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-71.
23. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science*. 28 juill 2006;313(5786):521-2.
24. Emmett EA. Ultraviolet radiation as a cause of skin tumors. *CRC Crit Rev Toxicol*. sept 1973;2(2):211-55.
25. Holman CD, Mulrone CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *Int J Cancer*. 15 mars 1980;25(3):317-23.
26. Arnold M, de Vries E, Whiteman DC, Jemal A, Bray F, Parkin DM, et al. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. *Int J Cancer*. 15 sept 2018;143(6):1305-14.
27. Burbidge TE, Bastian BC, Guo D, Li H, Morris DG, Monzon JG, et al. Association of Indoor Tanning Exposure With Age at Melanoma Diagnosis and BRAF V600E Mutations. *J Natl Cancer Inst*. 1 nov 2019;111(11):1228-31.
28. Elder DE. Skin cancer. Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. *Cancer*. 1 janv 1995;75(1 Suppl):245-56.
29. Rigel DS, Friedman RJ. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol*. déc 1993;29(6):1060-1.
30. Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol*. juill 1993;29(1):51-7.

31. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2013;22(4):528-32.
32. Damsky W, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene.* 19 oct 2017;36(42):5771-92.
33. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* avr 2020;144(4):500-22.
34. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving Melanoma Classification by Integrating Genetic and Morphologic Features. *PLoS Med.* juin 2008;5(6):e120.
35. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* juin 2016;16(6):345-58.
36. Zeng H, Jorapur A, Shain AH, Lang UE, Torres R, Zhang Y, et al. Bi-allelic loss of CDKN2A initiates melanoma invasion via BRN2 activation. *Cancer Cell.* 9 juill 2018;34(1):56-68.e9.
37. Shain AH, Bastian BC. The Genetic Evolution of Melanoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):995-6.
38. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol.* mars 2003;139(3):282-8.
39. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* déc 2003;139(12):1620-4; discussion 1624.
40. Wu J, Rosenbaum E, Begum S, Westra WH. Distribution of BRAF T1799A(V600E) mutations across various types of benign nevi: implications for melanocytic tumorigenesis. *Am J Dermatopathol.* déc 2007;29(6):534-7.
41. Lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC, Whiteman DC. Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. *Int J Cancer.* 1 août 2006;119(3):636-42.
42. MacKenzie Ross AD, Haydu LE, Quinn MJ, Saw RPM, Shannon KF, Spillane AJ, et al. The Association Between Excision Margins and Local Recurrence in 11,290 Thin (T1) Primary Cutaneous Melanomas: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol.* avr 2016;23(4):1082-9.
43. Etzkorn JR, Jew OS, Shin TM, Sobanko JF, Neal DE, Miller CJ. Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining for atypical intraepidermal melanocytic proliferation. *J Am Acad Dermatol.* déc 2018;79(6):1109-1116.e1.

44. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3182-90.
45. Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH, Tarlé SA, Glover TW, Dracopoli NC, et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet*. févr 1993;3(2):118-21.
46. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. nov 2017;16(11):2598-608.
47. Busam KJ. Desmoplastic melanoma. *Clin Lab Med*. juin 2011;31(2):321-30.
48. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, Panageas KS, Coit DG, Gyorki DE, et al. Desmoplastic melanoma: a pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. mars 2005;12(3):207-13.
49. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. mai 2013;68(5):825-33.
50. Scolyer RA, Thompson JF. Desmoplastic melanoma: a heterogeneous entity in which subclassification as « pure » or « mixed » may have important prognostic significance. *Ann Surg Oncol*. mars 2005;12(3):197-9.
51. Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet*. oct 2015;47(10):1194-9.
52. Reed R. Acral lentiginous melanoma. *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin*. New York: Wiley, 1976; 89-90.
53. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer*. 1 déc 1980;46(11):2492-504.
54. Coleman WP, Loria PR, Reed RJ, Kremenz ET. Acral lentiginous melanoma. *Arch Dermatol*. juill 1980;116(7):773-6.
55. Yun SJ, Kim SJ. Images in clinical medicine. Hutchinson's nail sign. *N Engl J Med*. 5 mai 2011;364(18):e38.
56. Wada M, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Hagihara A, Furue M, et al. Acral lentiginous melanoma versus other melanoma: A single-center analysis in Japan. *J Dermatol*. août 2017;44(8):932-8.
57. Wang Y, Zhao Y, Ma S. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 30 août 2016;16:691.

58. Sn M, La E, Rd R, Rh W, Ba P, A B, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. mars 2007 [cité 5 juin 2022];82(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352373/>
59. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* avr 2009;145(4):427-34.
60. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol.* nov 2013;149(11):1281-8.
61. Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med.* 16 juin 2016;374(24):2404-6.
62. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol.* août 2000;143(2):275-80.
63. Seiji M, Takematsu H, Hosokawa M, Obata M, Tomita Y, Kato T, et al. Acral melanoma in Japan. *J Invest Dermatol.* juin 1983;80 Suppl:56s-60s.
64. Kim SY, Yun SJ. Cutaneous Melanoma in Asians. *Chonnam Med J.* sept 2016;52(3):185-93.
65. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 11 mai 2017;545(7653):175-80.
66. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 17 nov 2005;353(20):2135-47.
67. Lott JP, Wititsuwannakul J, Lee JJ, Ariyan S, Narayan D, Kluger HH, et al. Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: the Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008. *J Am Acad Dermatol.* déc 2014;71(6):1077-82.
68. Kamino H, Flotte TJ, Misheloff E, Greco MA, Ackerman AB. Eosinophilic globules in Spitz's nevi. New findings and a diagnostic sign. *Am J Dermatopathol.* 1979;1(4):319-24.
69. Requena C, Botella R, Nagore E, Sanmartín O, Llombart B, Serra-Guillén C, et al. Characteristics of spitzoid melanoma and clues for differential diagnosis with spitz nevus. *Am J Dermatopathol.* juill 2012;34(5):478-86.
70. Cerroni L, Barnhill R, Elder D, Gottlieb G, Heenan P, Kutzner H, et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. *Am J Surg Pathol.* mars 2010;34(3):314-26.

71. Lee S, Barnhill RL, Dummer R, Dalton J, Wu J, Pappo A, et al. TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Sci Rep.* 10 juin 2015;5:11200.
72. Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults. A review of 211 cases of the Spitz nevus. *Cancer.* juill 1977;40(1):217-25.
73. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S, Barnhill RL. Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *Arch Dermatol.* mars 1999;135(3):282-5.
74. Barnhill RL, Argenyi ZB, From L, Glass LF, Maize JC, Mihm MC, et al. Atypical Spitz nevi/tumors: lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. *Hum Pathol.* mai 1999;30(5):513-20.
75. Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S, Bouvier S, De Braekeleer M, et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol.* 26 oct 2015;10:195.
76. Yeh I, Botton T, Talevich E, Shain AH, Sparatta AJ, de la Fouchardiere A, et al. Activating MET kinase rearrangements in melanoma and Spitz tumours. *Nat Commun.* 27 mai 2015;6:7174.
77. Yeh I, Tee MK, Botton T, Shain AH, Sparatta AJ, Gagnon A, et al. NTRK3 kinase fusions in Spitz tumours. *J Pathol.* nov 2016;240(3):282-90.
78. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun.* 2014;5:3116.
79. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol.* sept 2000;157(3):967-72.
80. Ritter A, Tronnier M, Vaske B, Mitteldorf C. Reevaluation of established and new criteria in differential diagnosis of Spitz nevus and melanoma. *Arch Dermatol Res.* mai 2018;310(4):329-42.
81. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. *Am J Surg Pathol.* mai 2013;37(5):676-84.
82. Lazova R, Pornputtpong N, Halaban R, Bosenberg M, Bai Y, Chai H, et al. Spitz nevi and Spitzoid melanomas: exome sequencing and comparison with conventional melanocytic nevi and melanomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2017;30(5):640-9.
83. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, North JP, Pincus LB, LeBoit PE, et al. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* juin 2020;33(6):1122-34.
84. Yeh I, Fang Y, Busam KJ. Melanoma arising in a large plaque-type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. *Am J Surg Pathol.* août 2012;36(8):1258-63.

85. Costa S, Byrne M, Pissaloux D, Haddad V, Paindavoine S, Thomas L, et al. Melanomas Associated With Blue Nevi or Mimicking Cellular Blue Nevi: Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 11 Cases Displaying a High Frequency of GNA11 Mutations, BAP1 Expression Loss, and a Predilection for the Scalp. *Am J Surg Pathol*. mars 2016;40(3):368-77.
86. Griewank KG, Müller H, Jackett LA, Emberger M, Möller I, van de Nes JA, et al. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juill 2017;30(7):928-39.
87. Chan MP, Andea AA, Harms PW, Durham AB, Patel RM, Wang M, et al. Genomic copy number analysis of a spectrum of blue nevi identifies recurrent aberrations of entire chromosomal arms in melanoma ex blue nevus. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mars 2016;29(3):227-39.
88. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, Bastian BC. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *J Invest Dermatol*. janv 2007;127(1):179-82.
89. Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, Bulstrode NW, Loughlin S, Hing S, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*. sept 2013;133(9):2229-36.
90. Paradela S, Fonseca E, Prieto VG. Melanoma in children. *Arch Pathol Lab Med*. mars 2011;135(3):307-16.
91. M VJ, L M, S B. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. mars 2013 [cité 6 juin 2022];68(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182059/>
92. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. mai 2017;176(5):1131-43.
93. Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, Williams ML, Chou P, Busam K, et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol*. oct 2002;161(4):1163-9.
94. Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma Res*. févr 2012;22(1):1-8.
95. Skala SL, Arps DP, Zhao L, Cha KB, Wang M, Harms PW, et al. Comprehensive histopathological comparison of epidermotropic/dermal metastatic melanoma and primary nodular melanoma. *Histopathology*. févr 2018;72(3):472-80.
96. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology (Phila)*. oct 2004;36(5):428-34.
97. Cook MG, Clarke TJ, Humphreys S, Fletcher A, McLaren KM, Smith NP, et al. The evaluation of diagnostic and prognostic criteria and the terminology of thin cutaneous

- malignant melanoma by the CRC Melanoma Pathology Panel. *Histopathology*. juin 1996;28(6):497-512.
98. Arnaud, DE LA FOUCHARDIÈRE. Nouvelles approches pour le diagnostic des tumeurs mélaniques ambiguës. *Le nouveau Cancérologue*, Octobre/Novembre/Décembre 2012, Volume 05/Numéro 04.
 99. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology*. janv 2010;56(1):112-20.
 100. Hussein MR. Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol*. mai 2005;58(5):453-6.
 101. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2005;41(1):28-44.
 102. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. août 2003;16(8):764-71.
 103. Shors AR, Kim S, White E, Argenyi Z, Barnhill RL, Duray P, et al. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. *Br J Dermatol*. nov 2006;155(5):988-93.
 104. Pozo L, Naase M, Cerio R, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *Am J Clin Pathol*. févr 2001;115(2):194-204.
 105. Duncan LM, Berwick M, Bruijn JA, Byers HR, Mihm MC, Barnhill RL. Histopathologic recognition and grading of dysplastic melanocytic nevi: an interobserver agreement study. *J Invest Dermatol*. mars 1993;100(3):318S-321S.
 106. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 12 nov 2015;373(20):1926-36.
 107. Mehregan DA, Mehregan AH. Deep penetrating nevus. *Arch Dermatol*. mars 1993;129(3):328-31.
 108. Yeh I, Lang UE, Durieux E, Tee MK, Jorapur A, Shain AH, et al. Combined activation of MAP kinase pathway and β -catenin signaling cause deep penetrating nevi. *Nat Commun*. 21 sept 2017;8(1):644.
 109. Magro CM, Abraham RM, Guo R, Li S, Wang X, Proper S, et al. Deep penetrating nevus-like borderline tumors: A unique subset of ambiguous melanocytic tumors with malignant potential and normal cytogenetics. *Eur J Dermatol EJD*. oct 2014;24(5):594-602.
 110. Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol*. août 2009;33(8):1146-56.

111. Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol.* nov 2003;163(5):1765-70.
112. Vergier B, Prochazkova-Carlotti M, de la Fouchardière A, Cerroni L, Massi D, De Giorgi V, et al. Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2011;24(5):613-23.
113. Gerami P, Wass A, Mafee M, Fang Y, Pulitzer MP, Busam KJ. Fluorescence in situ hybridization for distinguishing nevoid melanomas from mitotically active nevi. *Am J Surg Pathol.* déc 2009;33(12):1783-8.
114. North JP, Garrido MC, Kolaitis NA, LeBoit PE, McCalmont TH, Bastian BC. Fluorescence in situ hybridization as an ancillary tool in the diagnosis of ambiguous melanocytic neoplasms: a review of 804 cases. *Am J Surg Pathol.* juin 2014;38(6):824-31.
115. Gammon B, Beilfuss B, Guitart J, Gerami P. Enhanced detection of spitzoid melanomas using fluorescence in situ hybridization with 9p21 as an adjunctive probe. *Am J Surg Pathol.* janv 2012;36(1):81-8.
116. Gerami P, Li G, Pouryazdanparast P, Blondin B, Beilfuss B, Slenk C, et al. A highly specific and discriminatory FISH assay for distinguishing between benign and malignant melanocytic neoplasms. *Am J Surg Pathol.* juin 2012;36(6):808-17.
117. Hirsch D, Kemmerling R, Davis S, Camps J, Meltzer PS, Ried T, et al. Chromothripsis and focal copy number alterations determine poor outcome in malignant melanoma. *Cancer Res.* 1 mars 2013;73(5):1454-60.
118. Miedema J, Andea AA. Through the looking glass and what you find there: making sense of comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* juill 2020;33(7):1318-30.
119. Ikeda H, Lethé B, Lehmann F, van Baren N, Baurain JF, de Smet C, et al. Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor. *Immunity.* févr 1997;6(2):199-208.
120. Simpson AJG, Caballero OL, Jungbluth A, Chen YT, Old LJ. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nat Rev Cancer.* août 2005;5(8):615-25.
121. Boon T, Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P. Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:175-208.
122. Kern CH, Yang M, Liu WS. The PRAME family of cancer testis antigens is essential for germline development and gametogenesis†. *Biol Reprod.* 1 août 2021;105(2):290-304.
123. Wadelin F, Fulton J, McEwan PA, Spriggs KA, Emsley J, Heery DM. Leucine-rich repeat protein PRAME: expression, potential functions and clinical implications for leukaemia. *Mol Cancer.* 27 août 2010;9:226.

124. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics MCP*. févr 2014;13(2):397-406.
125. Casanova EA, Shakhova O, Patel SS, Asner IN, Pelczar P, Weber FA, et al. Prame17 mediates LIF/STAT3-dependent self-renewal in embryonic stem cells. *Stem Cells Dayt Ohio*. mars 2011;29(3):474-85.
126. Hotton SK, Callis J. Regulation of cullin RING ligases. *Annu Rev Plant Biol*. 2008;59:467-89.
127. Graf U, Casanova EA, Wyck S, Dalcher D, Gatti M, Vollenweider E, et al. Prame17 mediates ground-state pluripotency through proteasomal-epigenetic combined pathways. *Nat Cell Biol*. juill 2017;19(7):763-73.
128. Napolitano G, Tagliaferri D, Fusco S, Cirillo C, De Martino I, Addeo M, et al. A novel member of Prame family, Gm12794c, counteracts retinoic acid differentiation through the methyltransferase activity of PRC2. *Cell Death Differ*. janv 2020;27(1):345-62.
129. Lu C, Yang M, Rossi RM, Wang A, Feitosa WB, Diaz FJ, et al. Deletion of the mouse X-linked Prame gene causes germ cell reduction in spermatogenesis. *Mol Reprod Dev*. juin 2020;87(6):666-79.
130. Lezcano C, Müller AM, Frosina D, Hernandez E, Geronimo JA, Busam KJ, et al. Immunohistochemical Detection of Cancer-Testis Antigen PRAME. *Int J Surg Pathol*. déc 2021;29(8):826-35.
131. Cadwell CR, Yuksek GE, Hirbe AC, Srihari D, LeBoit P, Dahiya S, et al. Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (PRAME) Expression in Malignant, but Not Benign, Peripheral Nerve Sheath Tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. 22 mars 2021;80(4):384-6.
132. Xu B, Jungbluth AA, Frosina D, Alzumaili B, Aleynick N, Slodkowska E, et al. The immune microenvironment and expression of PD-L1, PD-1, PRAME and MHC I in salivary duct carcinoma. *Histopathology*. nov 2019;75(5):672-82.
133. Kaczorowski M, Chłopek M, Kruczak A, Ryś J, Lasota J, Miettinen M. PRAME Expression in Cancer. A Systematic Immunohistochemical Study of >5800 Epithelial and Nonepithelial Tumors. *Am J Surg Pathol*. 16 août 2022;
134. Field MG, Decatur CL, Kurtenbach S, Gezgin G, van der Velden PA, Jager MJ, et al. PRAME as an Independent Biomarker for Metastasis in Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mars 2016;22(5):1234-42.
135. Partheen K, Levan K, Osterberg L, Claesson I, Fallenius G, Sundfeldt K, et al. Four potential biomarkers as prognostic factors in stage III serous ovarian adenocarcinomas. *Int J Cancer*. 1 nov 2008;123(9):2130-7.

136. Al-Khadairi G, Naik A, Thomas R, Al-Sulaiti B, Rizly S, Decock J. PRAME promotes epithelial-to-mesenchymal transition in triple negative breast cancer. *J Transl Med.* 3 janv 2019;17(1):9.
137. Epping MT, Hart A a. M, Glas AM, Krijgsman O, Bernards R. PRAME expression and clinical outcome of breast cancer. *Br J Cancer.* 5 août 2008;99(3):398-403.
138. Yang L, Wang YZ, Zhu HH, Chang Y, Li LD, Chen WM, et al. PRAME Gene Copy Number Variation Is Related to Its Expression in Multiple Myeloma. *DNA Cell Biol.* déc 2017;36(12):1099-107.
139. Ercolak V, Paydas S, Bagir E, Ergin M, Seydaoglu G, Celik H, et al. PRAME Expression and Its Clinical Relevance in Hodgkin's Lymphoma. *Acta Haematol.* 2015;134(4):199-207.
140. Mitsuhashi K, Masuda A, Wang YH, Shiseki M, Motoji T. Prognostic significance of PRAME expression based on immunohistochemistry for diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP therapy. *Int J Hematol.* juill 2014;100(1):88-95.
141. Luetkens T, Schafhausen P, Uhlich F, Stasche T, Akbulak R, Bartels BM, et al. Expression, epigenetic regulation, and humoral immunogenicity of cancer-testis antigens in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* déc 2010;34(12):1647-55.
142. Iura K, Kohashi K, Hotokebuchi Y, Ishii T, Maekawa A, Yamada Y, et al. Cancer-testis antigens PRAME and NY-ESO-1 correlate with tumour grade and poor prognosis in myxoid liposarcoma. *J Pathol Clin Res.* juill 2015;1(3):144-59.
143. Xu Y, Zou R, Wang J, Wang ZW, Zhu X. The role of the cancer testis antigen PRAME in tumorigenesis and immunotherapy in human cancer. *Cell Prolif.* mars 2020;53(3):e12770.
144. Epping MT, Wang L, Edel MJ, Carlée L, Hernandez M, Bernards R. The human tumor antigen PRAME is a dominant repressor of retinoic acid receptor signaling. *Cell.* 23 sept 2005;122(6):835-47.
145. Costessi A, Mahrouf N, Tijchon E, Stunnenberg R, Stoel MA, Jansen PW, et al. The tumour antigen PRAME is a subunit of a Cul2 ubiquitin ligase and associates with active NFY promoters. *EMBO J.* 14 sept 2011;30(18):3786-98.
146. Lin HC, Ho SC, Chen YY, Khoo KH, Hsu PH, Yen HCS. CRL2 aids elimination of truncated selenoproteins produced by failed UGA/Sec decoding. *Science.* 3 juill 2015;349(6243):91-5.
147. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(11):1456-65.
148. Donnell SA, LeBlanc RE, Yan S, Parra O, Momtahn S, Sriharan A, et al. Comparison of adipophilin and recently introduced PReferentially expressed Antigen in MELanoma immunohistochemistry in the assessment of sebaceous neoplasms: A pilot study. *J Cutan Pathol.* oct 2021;48(10):1252-61.

149. Lezcano C, Pulitzer M, Moy AP, Hollmann TJ, Jungbluth AA, Busam KJ. Immunohistochemistry for PRAME in the Distinction of Nodal Nevi From Metastatic Melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4):503-8.
150. Lohman ME, Steen AJ, Grekin RC, North JP. The utility of PRAME staining in identifying malignant transformation of melanocytic nevi. *J Cutan Pathol.* 12 janv 2021;
151. Gradecki SE, Valdes-Rodriguez R, Wick MR, Gru AA. PRAME Immunohistochemistry as an Adjunct for Diagnosis and Histological Margin Assessment in Lentigo Maligna. *Histopathology.* 6 déc 2020;
152. Googe PB, Flanigan KL, Miedema JR. Preferentially Expressed Antigen in Melanoma Immunostaining in a Series of Melanocytic Neoplasms. *Am J Dermatopathol.* 1 nov 2021;43(11):794-800.
153. LeBlanc RE, Miller DM, Zegans ME. PRAME immunohistochemistry is useful in the evaluation of conjunctival melanomas, nevi, and primary acquired melanosis. *J Cutan Pathol.* déc 2021;48(12):1442-8.
154. Ruby KN, Li Z, Yan S. Aberrant expression of HMB45 and negative PRAME expression in halo nevi. *J Cutan Pathol.* 13 nov 2020;
155. McBride JD, McAfee JL, Piliang M, Bergfeld WF, Fernandez AP, Ronen S, et al. Preferentially expressed antigen in melanoma and p16 expression in acral melanocytic neoplasms. *J Cutan Pathol.* mars 2022;49(3):220-30.
156. Cazzato G, Mangialardi K, Falcicchio G, Colagrande A, Ingravallo G, Arezzo F, et al. Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (PRAME) and Human Malignant Melanoma: A Retrospective Study. *Genes.* 19 mars 2022;13(3):545.
157. Koh SS, Lau SK, Scapa JV, Cassarino DS. PRAME immunohistochemistry of spitzoid neoplasms. *J Cutan Pathol.* août 2022;49(8):709-16.
158. Olds H, Utz S, Abrams J, Terrano D, Mehregan D. Use of PRAME immunostaining to distinguish early melanoma in situ from benign pigmented conditions. *J Cutan Pathol.* juin 2022;49(6):510-4.
159. Raghavan SS, Wang JY, Kwok S, Rieger KE, Novoa RA, Brown RA. PRAME expression in melanocytic proliferations with intermediate histopathologic or spitzoid features. *J Cutan Pathol.* 23 juill 2020;
160. Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. Comparison of Immunohistochemistry for PRAME With Cytogenetic Test Results in the Evaluation of Challenging Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* juill 2020;44(7):893-900.
161. Forsea AM. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatol Pract Concept.* juill 2020;10(3):e2020033.
162. Ensslin CJ, Hibler BP, Lee EH, Nehal KS, Busam KJ, Rossi AM. Atypical Melanocytic Proliferations: A Review of the Literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* févr 2018;44(2):159-74.

163. Heenan PJ. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol.* juin 2001;23(3):242.
164. Koh SS, Cassarino DS. Immunohistochemical Expression of p16 in Melanocytic Lesions: An Updated Review and Meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med.* juill 2018;142(7):815-28.
165. Clarke LE, Warf MB, Flake DD, Hartman AR, Tahan S, Shea CR, et al. Clinical validation of a gene expression signature that differentiates benign nevi from malignant melanoma. *J Cutan Pathol.* avr 2015;42(4):244-52.
166. Ferrara G, De Vanna AC. Fluorescence In Situ Hybridization for Melanoma Diagnosis: A Review and a Reappraisal. *Am J Dermatopathol.* avr 2016;38(4):253-69.
167. Reimann JDR, Salim S, Velazquez EF, Wang L, Williams KM, Flejter WL, et al. Comparison of melanoma gene expression score with histopathology, fluorescence in situ hybridization, and SNP array for the classification of melanocytic neoplasms. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* nov 2018;31(11):1733-43.
168. Lodha S, Saggar S, Celebi JT, Silvers DN. Discordance in the histopathologic diagnosis of difficult melanocytic neoplasms in the clinical setting. *J Cutan Pathol.* avr 2008;35(4):349-52.
169. Troxel DB. Medicolegal aspects of error in pathology. *Arch Pathol Lab Med.* mai 2006;130(5):617-9.
170. Alomari AK, Tharp AW, Umphress B, Kowal RP. The utility of PRAME immunohistochemistry in the evaluation of challenging melanocytic tumors. *J Cutan Pathol.* 3 mars 2021;
171. Zhu H, Wang J, Yin J, Lu B, Yang Q, Wan Y, et al. Downregulation of PRAME Suppresses Proliferation and Promotes Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Through the Activation of P53 Mediated Pathway. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;45(3):1121-35.
172. Roszik J, Wang WL, Livingston JA, Roland CL, Ravi V, Yee C, et al. Overexpressed PRAME is a potential immunotherapy target in sarcoma subtypes. *Clin Sarcoma Res.* 2017;7:11.
173. Dyrskjøt L, Zieger K, Kissow Lildal T, Reinert T, Gruselle O, Coche T, et al. Expression of MAGE-A3, NY-ESO-1, LAGE-1 and PRAME in urothelial carcinoma. *Br J Cancer.* 26 juin 2012;107(1):116-22.
174. Harvey NT, Peverall J, Acott N, Mesbah Ardakani N, Leecy TN, Iacobelli J, et al. Correlation of FISH and PRAME Immunohistochemistry in Ambiguous Superficial Cutaneous Melanocytic Proliferations. *Am J Dermatopathol.* 21 avr 2021;
175. Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol.* mars 2010;146(3):234-9.

176. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2009;27(36):6199-206.
177. O'Connor MK, Dai H, Fraga GR. PRAME immunohistochemistry for melanoma diagnosis: A STARD-compliant diagnostic accuracy study. *J Cutan Pathol*. sept 2022;49(9):780-6.
178. Gassenmaier M, Hahn M, Metzler G, Bauer J, Yazdi AS, Keim U, et al. Diffuse PRAME Expression Is Highly Specific for Thin Melanomas in the Distinction from Severely Dysplastic Nevi but Does Not Distinguish Metastasizing from Non-Metastasizing Thin Melanomas. *Cancers*. 31 juill 2021;13(15):3864.
179. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *The BMJ*. 28 juin 2017;357:j2813.
180. National Cancer Institute. Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016. (https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=1&pageSEL=sect_01_table.01. opens in new tab).
181. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med*. 7 janv 2021;384(1):72-9.
182. Frangos JE, Duncan LM, Piris A, Nazarian RM, Mihm MC, Hoang MP, et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: A 20-year study. *J Am Acad Dermatol*. sept 2012;67(3):387-94.
183. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. oct 2013;14(10):1014-22.
184. Gajewski TF, Corrales L, Williams J, Horton B, Sivan A, Spranger S. Cancer Immunotherapy Targets Based on Understanding the T Cell-Inflamed Versus Non-T Cell-Inflamed Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1036:19-31.
185. Payne KK, Bear HD, Manjili MH. Adoptive cellular therapy of cancer: exploring innate and adaptive cellular crosstalk to improve anti-tumor efficacy. *Future Oncol Lond Engl*. août 2014;10(10):1779-94.
186. Salmaninejad A, Zamani MR, Pourvahedi M, Golchehre Z, Hosseini Bereshneh A, Rezaei N. Cancer/Testis Antigens: Expression, Regulation, Tumor Invasion, and Use in Immunotherapy of Cancers. *Immunol Invest*. oct 2016;45(7):619-40.
187. Wei R, Dean DC, Thanindratarn P, Hornicek FJ, Guo W, Duan Z. Cancer testis antigens in sarcoma: Expression, function and immunotherapeutic application. *Cancer Lett*. 1 juin 2020;479:54-60.
188. Hermes N, Kewitz S, Staeger MS. Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (PRAME) and the PRAME Family of Leucine-Rich Repeat Proteins. *Curr Cancer Drug Targets*. 2016;16(5):400-14.

189. Weber JS, Vogelzang NJ, Ernstoff MS, Goodman OB, Cranmer LD, Marshall JL, et al. A phase 1 study of a vaccine targeting preferentially expressed antigen in melanoma and prostate-specific membrane antigen in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. sept 2011;34(7):556-67.
190. Pujol JL, De Pas T, Rittmeyer A, Vallières E, Kubisa B, Levchenko E, et al. Safety and Immunogenicity of the PRAME Cancer Immunotherapeutic in Patients with Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Dose Escalation Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. déc 2016;11(12):2208-17.
191. Sailer N, Fetzer I, Salvermoser M, Braun M, Brechtefeld D, Krendl C, et al. T-Cells Expressing a Highly Potent PRAME-Specific T-Cell Receptor in Combination with a Chimeric PD1-41BB Co-Stimulatory Receptor Show a Favorable Preclinical Safety Profile and Strong Anti-Tumor Reactivity. *Cancers*. 14 avr 2022;14(8):1998.
192. Kirkey DC, Loeb A, Castro S, McKay CN, Perkins L, Pardo L, et al. Therapeutic targeting PRAME with mTCRCAR T cells in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 19 août 2022;bloodadvances.2022008304.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : FATTORI Prénom : Antonin

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

à STRASBOURG , le 28/07/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé

Introduction - Les tumeurs mélanocytaires sont dans certains cas des lésions histologiquement équivoques et la détermination de leur caractère bénin/malin peut être difficile, même pour un pathologiste expérimenté. L'analyse de ces tumeurs nécessite fréquemment le recours à des examens complémentaires onéreux, peu disponibles et longs à mettre en place (FISH – CGH-array). L'immunomarquage de PRAME a récemment été décrit comme un outil d'une grande sensibilité et spécificité pour distinguer la nature bénigne/maligne des proliférations mélanocytaires non équivoques. L'intérêt potentiel de cet immunomarquage pour l'analyse des lésions mélanocytaires de diagnostic histologique difficile reste à ce jour peu étudié.

Objectif - L'objectif de notre travail était de déterminer les performances diagnostiques de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des tumeurs mélanocytaires d'interprétation histopathologique difficile.

Matériel et méthodes - Nous avons sélectionné dans la base de données du service de dermatopathologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg tous les cas de tumeur mélanocytaire de diagnostic difficile reçus entre janvier 2016 et janvier 2021. Nous avons désarchivé et réexaminé l'ensemble des lames histologiques de ces cas, collecté dans les dossiers médicaux des patients les informations cliniques pertinentes concernant le suivi (survenue de métastases ou de récurrence loco-régionale, ré-excision...) et récupéré, le cas échéant, les conclusions des analyses moléculaires et des relectures d'expert. L'ensemble de ces données a été intégré et chaque cas a été classé en « tumeur plutôt maligne » ou en « tumeur plutôt bénigne ». Pour chaque tumeur, l'expression immunohistochimique de PRAME a été évaluée sur des recoups faites à partir du bloc en paraffine le plus représentatif, indépendamment du diagnostic final retenu, puis corrélé à celui-ci. Comme proposé dans la littérature, seules les tumeurs présentant un marquage nucléaire dans plus de 75% des cellules tumorales pour PRAME étaient considérées comme positives. De plus, pour les proliférations mélanocytaires survenant sur un nævus préexistant, seule l'immunoréactivité du contingent tumoral suspect était prise en compte.

Résultats - Cinquante-cinq cas de tumeur mélanocytaire ont été étudiés, dont 31 « tumeurs plutôt malignes » et 24 « tumeurs plutôt bénignes ». Parmi ces lésions, 31 avaient un marquage positif pour PRAME, dont 29 (93,5 %) des « tumeurs plutôt malignes » et 2 (8,3%) des « tumeurs plutôt bénignes ». Dans notre cohorte de tumeurs mélanocytaires de diagnostic difficile, l'immunomarquage de PRAME présentait une spécificité de 91,7% et une sensibilité de 93,5% pour la distinction du caractère bénin/malin de la prolifération tumorale.

Conclusions - Les résultats de notre étude soulignent l'intérêt de l'immunomarquage de PRAME dans l'analyse des lésions mélanocytaires de diagnostic histopathologique difficile. L'analyse doit cependant être globale, intégrant l'ensemble des données cliniques, histologiques et moléculaires, et l'interprétation de l'immunomarquage de PRAME doit rester prudente puisque de rares tumeurs mélanocytaires bénignes peuvent également présenter un marquage positif diffus.

Rubrique de classement : Anatomie et Cytologie Pathologiques

Mots-clés : PRAME, immunohistochimie, mélanome

Présidente : Pr Marie-Pierre Chenard

Assesseurs : Pr Bernard Cribier, Dr Cédric Lenormand, Dr Mona Mitcov

Adresse de l'auteur : 17 rue du haut-fossé, 67600, Ebersmunster