

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°13-3

Mélanome de l'enfant

Morgane Vourc'h-Jourdain, Sébastien Barbarot

Clinique Dermatologique - CHU de Nantes

Sylvie Fraitag

Laboratoire d'anatomie pathologique - Hôpital Necker Enfants Malades

1. Epidémiologie et généralités

Le mélanome est très rare chez l'enfant, il représente 1 à 4% des tumeurs malignes pédiatriques : 1% des mélanomes rapportés surviennent chez l'enfant, mais seulement 0.3 à 0.4% de ces mélanomes concernent des enfants pré-pubères (1).

En France, entre 2000 et 2004, 48 cas de mélanomes survenus chez des patients de moins de 15 ans ont été enregistrés par le Registre national des tumeurs solides de l'enfant, soit une incidence de 0,83 cas par million (2). Aux Etats-Unis, des rapports épidémiologiques successifs constataient une augmentation de l'incidence du mélanome pédiatrique, plus particulièrement parmi les patients de plus de 10 ans (3). Les dernières données épidémiologiques sur la période 2001-2009 mettent en évidence une tendance à la décroissance de l'incidence du mélanome chez les enfants et les adolescents aux USA (4).

Trois situations sont à distinguer :

1. Chez les adolescents ou les enfants en période péri-pubertaire on peut observer des mélanomes de type adulte, essentiellement des SSM « Superficial Spreading Melanoma ». Ils sont en général associés à des facteurs de risque (coups de soleil dans l'enfance, syndrome de nævus atypiques familiaux, xeroderma pigmentosum, immunodépression congénitale ou acquise, chimiothérapie) -cf ci-dessous. (3).

2. Chez l'enfant prépubère il n'y a pas de SSM mais des mélanomes ressemblant cliniquement et histologiquement à des naevus de Spitz. Ces mélanomes ne sont associés à aucun facteur de prédisposition. Ils peuvent siéger sur n'importe quel site mais plus souvent sur les membres inférieurs, suivis de la région tête et cou.

3. Enfin à tout âge, mais en particulier avant 10 ans, peuvent survenir des mélanomes chez des enfants ayant un naevus congénital de grande taille. Ce sont souvent des mélanomes de type « inclassable » et leur pronostic est en général mauvais

2. Facteurs de risque

Ces facteurs de risque sont **associés aux mélanomes de l'enfant en période péri-pubertaire et ont peu ou pas d'impact sur les mélanomes des enfants prépubères ou sur NC.**

2.1. Xeroderma pigmentosum

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare liée à une déficience des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN (*Cf cours 12-1*). Elle est caractérisée par une sensibilité pathologique aux ultraviolets (UV) et un risque de cancers cutanés UV-induits multipliés par 1000. L'âge médian de diagnostic d'une tumeur cutanée chez un patient avec XP est de 8 ans. Les tumeurs les plus fréquentes sont les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, mais le mélanome survient également chez 5% de ces patients avec un âge médian de diagnostic de 19 ans (5). Ce sont des mélanomes « de type adulte » proches, histologiquement du mélanome de Dubreuilh ou de type desmoplastique.

2.2. Immunodépression

Les patients ayant un déficit immunitaire congénital ont un risque multiplié par 3 à 6 de développer un mélanome. Les patients transplantés ont un risque de développer un mélanome augmenté par 4 en comparaison avec la population générale. Dans cette population, le mélanome affecte plus particulièrement les patients de phototype clair. L'irradiation corporelle totale préalable aux greffes de moelle osseuse majore également le risque de survenue de mélanome.

Chez les patients ayant présenté une leucémie dans l'enfance, il est rapporté un plus grand nombre de naevus, notamment de taille supérieure à 6mm en comparaison à la population générale, incitant à une surveillance dermatologique rigoureuse chez les enfants immunodéprimés présentant des lésions pigmentées.

Tous ces mélanomes apparaissent toutefois pendant ou après la période pubertaire et sont de type adulte (SSM).

2.3. Mélanome familial

Des mutations germinales du gène CDKN2A ont été décrites dans 20 à 40% des familles présentant **au moins 3 parents du premier degré avec un mélanome** et chez 15% des patients ayant de **multiples mélanomes primitifs** (6).

En revanche, la présence de ces mutations CDKN2A chez des patients ayant présenté un mélanome unique dans l'enfance est très rare (1,6% des cas). (7).

Ces mélanomes apparaissent plutôt en période péri-ou post-pubertaire et sont de type adulte (SSM). Ainsi, dans une cohorte de 70 mélanomes de l'enfant rapportés par Cordoro et al. (8), un antécédent de mélanome au 1er ou au second degré était retrouvé chez 16% des patients de moins de 10 ans versus 50% des cas pubertaires (11-19 ans).

2.4. Phototypes et phénotypes naeviques

Les naevus acquis apparaissent dès l'enfance et augmentent en nombre et en taille dans l'enfance et la puberté (cf chapitre naevus acquis). Des études épidémiologiques montrent que les sujets présentant le plus grand nombre de naevus et le plus grand nombre de naevus > 6mm sont les patients à phototype clair bronzant peu et avec des antécédents d'érythèmes actiniques. **Le nombre de naevus, et notamment de naevus >6mm est un facteur de risque de mélanome.** Ainsi un patient présentant 10 ou plus naevus de grande taille a un risque 15 fois supérieur à la population générale de développer un mélanome ; un sujet présentant 100 naevus ou plus a un risque 34 fois supérieur.

Le syndrome des naevus atypiques désigne des sujets présentant un nombre important de naevus de 5-10 mm irréguliers et hétérochromes. 2% des mélanomes de l'enfant se voient dans le cadre de ce syndrome. Ils apparaissent en général **en période péripubertaire, et sont similaires à ceux de l'adulte, souvent de type SSM. Le risque de mélanome augmente avec le nombre de naevus atypiques.** Un patient présentant un naevus atypique a un risque multiplié par 2 de développer un mélanome ; ce risque est multiplié par 12 pour 10 ou plus naevi atypiques (9) (cf chapitre Naevus acquis).

3. Présentation clinique et histologique

3.1. 1. Aspects cliniques

Le diagnostic de mélanome chez l'enfant peut être difficile. Le retard diagnostique est fréquent avec des lésions qui sont de ce fait plus épaisses et à un stade plus avancé au moment du diagnostic (10).

- **Chez les adolescents ou les enfants en période péri-pubertaire**

Dans cette période, les mélanomes sont souvent associé à des facteurs de risque classiques (cf ci-dessus) et sont cliniquement proche des mélanomes observés chez l'adulte avec des critères d'atypie classiques identifiés par la **règle ABCDE** (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur hétérogène, Diamètre>6 mm,

Evolution rapide) et siège le plus souvent au niveau du tronc (puis, par ordre de fréquence, aux membres puis à la tête et au cou).

- **Chez l'enfant prépubère**

Le mélanome de l'enfant pré-pubère est de localisation plus atypique, et extrêmement difficile à identifier car il peut mimer un naevus de Spitz : lésion nodulaire, non pigmentée, d'allure angiomateuse, pédiculée (11). **Pour les enfants pré-pubères, la règle ABCDE utilisée chez l'adulte n'est donc pas utilisable** ; les mélanomes siègent plus volontiers **aux extrémités** comparativement à l'enfant plus âgé, en particulier au niveau de la **région tête et cou**. Les symptômes les plus souvent rapportés sont une augmentation rapide de taille, **une modification de couleur, un saignement, l'apparition d'un nodule sous-cutané ou d'une adénopathie (à un stade déjà tardif)**. Des critères cliniques supplémentaires ont été proposés pour aider au diagnostic de ces formes difficiles : une **règle ABCD modifiée** (8) :

- Amelanosis
- Bleeding, Bump
- Color uniformity
- De novo, any Diameter.

Le critère E d'évolutivité, reste vrai en revanche, notamment dans le sens d'une évolutivité récente : récente augmentation de taille, notamment rapide, modification de forme, de couleur, souvent brusques, restent des critères d'alerte. Selon ces critères, une lésion nodulaire achromique, pouvant évoquer un granulome pyogénique, doit faire l'objet d'un prélèvement si elle persiste plusieurs semaines.

- **Le mélanome de survenue congénitale**

Il est exceptionnel : 23 cas ont été rapportés dans la littérature (15), dont 10 cas seulement seraient survenus de novo (16); les autres correspondent à une transmission transplacentaire d'un mélanome maternel. Ce type de mélanome est le plus souvent létal.

- **Chez l'enfant porteur d'un NC de grande taille (cf chapitre NC cours 13-3)**

Une récente analyse systématique de la littérature a dégagé des présentations qui semblent différentes selon que le mélanome est associé ou non à un NC (15).

En effet, **le mélanome associé à un NC survient préférentiellement en pré pubertaire (âge médian : 5,7 ans vs 13 ans)**, avec un pronostic plus sombre (délai médian entre diagnostic et décès de 21 mois vs 36 mois) que le mélanome survenant hors contexte de NC.

Enfin, le mélanome du SNC associé à un NC survient également de façon précoce (âge médian : 5 mois) avec un pronostic encore plus sombre : décès en moins d'un an (délai médian : 5,4 mois) ; et une prédominance masculine.

3.2. 2. Aspects histologiques

Le diagnostic histologique d'un mélanome pédiatrique est également difficile car là aussi il peut mimer un naevus de Spitz (patron spitzoïde dans 72% des cas pré pubères (11) (cf chapitre naevus acquis). Le diagnostic histologique de ces lésions n'est envisageable qu'à l'analyse de la totalité de celle-ci, aussi toute lésion nodulaire suspecte chez un enfant doit être retirée dans sa totalité et analysée (biopsie et shaving à proscrire).

Du fait du retard diagnostique, les lésions sont volontiers plus épaisses que chez l'adulte ; et plus épaisses en pré pubertaire (15). Quel que soit leur type histologique, les signes les plus utiles pour distinguer les mélanomes des naevus de Spitz chez l'enfant sont : **une grande taille (> 10mm), une ulcération, le comblement de l'espace sous-épidermique, une activité mitotique élevée (> 4 mitoses/mm²), la négativité de la p16 en immunohistochimie, des mitoses en profondeur, une asymétrie, des bords mal circonscrits, une atteinte de l'hypoderme, une infiltration profonde en gros massifs.**

C'est la conjonction de tous ces signes aux données de la clinique qui permet de poser le diagnostic. Surtout, avant de poser le diagnostic définitif, **la lame doit obligatoirement être relue par 1 pathologiste expert** qui s'aidera, au besoin, d'une étude moléculaire en FISH ou CGH.

4. Pronostic

Le pronostic des mélanomes pédiatriques, similairement à celui de l'adulte, semble dépendre du stade initial au diagnostic. Le pronostic des mélanomes pré pubertaires est sensiblement le même qu'en post pubertaire, en dépit d'un indice de Breslow souvent supérieur, pouvant suggérer une agressivité différente de ces lésions (13). Les caractéristiques histologiques permettent avec les données cliniques de classer le mélanome selon un stade pTNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'International Union Against Cancer (UICC) (Tableau I). Selon de récentes analyses de registres américains (1255 et 400 patients), les facteurs de mauvais pronostic significatifs sont le stade AJCC avancé, une épaisseur selon Breslow supérieure à 1 mm, la présence d'une ulcération et la positivité du ganglion sentinelle (15).

Les mélanomes spitzoïdes grossissent rapidement et donnent souvent des métastases ganglionnaires. Les métastases disséminées sont en revanche rares mais de mauvais pronostic. La survie à 5 ans est de 100 et 96,1% respectivement pour les stades I et II, alors qu'elle n'est que de 77 et 27,3% pour les stades III et IV (15).

Stade	Critères
0	In situ
IA	Breslow ≤ 1 mm, sans ulcération et avec un index mitotique $< 1/\text{mm}^2$
IB	Breslow ≤ 1 mm, avec ulcération ou avec un index mitotique $\geq 1/\text{mm}^2$
	Breslow 1,01-2 mm, sans ulcération
IIA	Breslow 1,01-2 mm, avec ulcération,
	Breslow 2,01-4 mm, sans ulcération
IIB	Breslow 2,01-4 mm, avec ulcération
	Breslow > 4 mm, sans ulcération
IIC	Breslow > 4 mm, avec ulcération
IIIA	Tumeur sans ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2, ou 3 ganglions lymphatiques régionaux
IIIB	Tumeur sans ulcération, métastases macroscopiques dans 1, 2, ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit »
	Tumeur avec ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2, ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit »
IIIC	Tumeur avec ulcération, métastases macroscopiques dans 1, 2, ou 3 ganglions lymphatiques régionaux
	Tumeur avec ou sans ulcération, métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases « en transit » avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionales)
IV	Métastases à distance

Tableau I. Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC (7^{ème} édition).

5. Bilan et prise en charge thérapeutique

La prise en charge du mélanome est avant tout chirurgicale comme chez l'adulte, avec une exérèse initiale complète limitée. La prise en charge est ensuite adaptée au résultat histologique : en fonction de l'infiltration du mélanome en profondeur. Ainsi, la reprise chirurgicale est réalisée, comme chez l'adulte, avec des marges adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome précisée selon l'indice de Breslow et le niveau de Clark (Tableau II).

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome in situ (Ptis)	=> 0,5 cm
0,1 à 1 mm	=> 1 cm
1,01 à 2 mm	=> 1 à 2 cm
>2mm	=> 2 cm

Tableau II: Marges d'exérèse préconisées selon les recommandations mises à jour en 2016(35).

A partir du stade IIa, une échographie de l'aire de drainage du mélanome peut être proposée ; à partir des stades III, un bilan d'extension plus complet avec scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral est recommandé (16).

Il n'y a pas de recommandation concernant l'utilisation de la tomодensitométrie par émission de positons chez l'enfant.

La réalisation de la technique du ganglion sentinelle est une option possible dans le bilan d'extension des mélanomes de l'enfant pour les mélanomes d'épaisseur supérieure à 1 mm selon l'indice de Breslow, avec une exérèse simple de la lésion en cas de négativité et discussion d'un curage ganglionnaire en cas de positivité (16).

Pour les stades plus avancés, il n'y a pas de larges études prospectives permettant l'évaluation de thérapies médicales. Au stade métastatique, il n'existe pas de traitement de référence : le traitement chirurgical est recommandé en cas de métastase unique ; la chimiothérapie (dacarbazine, témozolamide) a été essayée comme chez l'adulte sans résultats réellement efficaces.

Quelques patients avec un mélanome du SNC associé à des NC multiples (mutation NRAS), dans le cadre d'un syndrome du NC, ont été traités au GOSH par inhibiteurs de MEK avec une amélioration des

symptômes transitoire (quelques semaines a quelques mois) avant une nouvelle dégradation puis un décès possiblement lié à la survenue de mutations additionnelles (17).

BIBLIOGRAPHIE

1. Carrera C, Scope A, Dusza SW et al. Clinical and dermoscopic characterization of pediatric and childhood melanomas. Multicenter study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol* 2017. Epub ahead of print.
2. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registres, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 173-81.
3. Austin MT, Hayes-Jordan AA, Lally KP et al. Melanoma incidence rises for children and adolescents: An epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr. Surg.* 2013; 48(11): 2207-13.
4. D.A. Siegel, J King, E Tai et al. Cancer Incidence Rates and Trends Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics.* 2014; 134(4): e945–e955.
5. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol Clinics* 1995, 13:169–209.
6. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17:3245–51.
7. Tsao H, Zhang X, Kwitkiwski K, Finkelstein DM, Sober AJ, Haluska FG. Low prevalence of germline CDKN2A and CDK4 mutations in patients with early-onset melanoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1118–22.
8. K. M. Cordoro, D. Gupta, I. J. Frieden, T. McCalmont and M. Kashani-Sabet .Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *JAAD* 2013; 68: 913-25.
9. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997, 277, 1439–44.
10. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer* 2013; 119 (22): 4012-9.
11. Ferrari A, Bisogno G, Cechetto G, Santimani M, Maurichi A, Bono A et al. Cutaneous melanoma in children and adolescents: the Italian rare tumors in pediatric age project experience. *J Pediatr* 2014; 164: 375-82.
12. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm Jr. MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 77-90.
13. Leech SN, Bell H, Leonard N et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol* 2004; 140:83-8.

14. Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SG, Balch CM. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. J Clin Oncol 2007; 25: 1363-8.
15. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. Travail sous l'égide de la société française de dermatologie. Guillot B., Dalac S, Denis M et al. Ann Dermatol Venereol. 2016; 143(10):629-52.
16. Reguerre Y, Avril MF, Fraitag S, Bodemer C. Mélanome cutané de l'enfant: particularités diagnostiques et thérapeutiques. Bull Cancer 2012; 99: 881-8.
17. Kinsler VA, O'Hare P, Jacques T et al. MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. Br J Cancer 2016 ; 116 : 990-3.