

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n° 13-1

Nævus acquis

Sylvie Fraitag

Laboratoire d'anatomie pathologique

Hôpital Necker Enfants Malades



Necker

ENFANTS MALADES

HÔPITAL UNIVERSITAIRE

1. INTRODUCTION

Les nævus sont extrêmement fréquents chez l'enfant : 98 % des enfants caucasiens développent au moins un nævus dans la première enfance ¹ et à la fin de la première décennie ils présentent 15 à 30 nævus en moyenne et 5 à 10 chez ceux d'origine Africaine ou Asiatique. En revanche le mélanome est exceptionnel : 0,3 à 0,4 % seulement des mélanomes surviennent avant la puberté avec une incidence de 0-10 ans de 0,8 / 1 000 000 ². Le mélanome ne représente que 1 à 3 % de toutes les tumeurs malignes pédiatriques.

Il est important de savoir identifier chaque variété de nævus et de connaître leurs risques potentiels afin de réduire le nombre d'exérèses inutiles de lésions bénignes tout en décelant un éventuel mélanome le plus précocement possible ^{3,4}

Le diagnostic d'une lésion pigmentée de la peau repose sur :

- **un interrogatoire rigoureux:**

- âge de début,
- modifications récentes,
- symptômes cliniques nouveaux: prurit, saignement éventuel,
- présence d'un facteur de risque, en particulier d'un antécédent familial de

mélanome ;

- **un bon examen clinique et dermoscopique⁵**

- **et éventuellement un examen histologique** si une exérèse est décidée.

Il est alors nécessaire de donner à l'anatomo-pathologiste les renseignements suivants :

- **âge**
- **siège**
- aspect clinique et dermoscopique
- changements récents
- diagnostic supposé
- et, si possible, la photographie de la lésion

Une exérèse totale avec une petite marge doit toujours être pratiquée. *Il faut éviter les biopsies ou les exérèses superficielles par arasion (« shaving »)* qui gênent l'interprétation histopathologique. ⁶

S'il existe un doute avec un mélanome il faut attendre le résultat de l'anapath avant d'en faire état devant les parents car *de nombreuses lésions bénignes peuvent mimer une lésion maligne, cliniquement et au dermatoscope* (nævus congénital, nævus de Spitz/Reed..) chez l'enfant.

2. Lentigo, lentigines

• Définition

Ce sont de petites lésions plates, brun foncé à noires, ovales ou arrondies, bien circonscrites apparaissant pendant l'enfance et pouvant se multiplier à l'âge adulte.

• Clinique

- Chaque lésion mesure de 3 à 15 mm et peut siéger sur n'importe quelle zone du corps et également sur les muqueuses. Elles sont plus foncées que des éphélides ou des taches café-au-lait et leur couleur ne change pas après exposition au soleil.
- Les lentigines peuvent être éruptives et disséminées ou segmentaires. Certaines formes sont de transmission autosomique dominante et d'autres sont syndromiques : syndrome

de Bannayan-Zonana-Ruvalcaba (lentigines du pénis), syndrome de Cronkhite-Canada (lentigines sur les mains, les pieds et dans la cavité orale), lentiginose centro-faciale. A noter que les lentigines multiples sont les principaux marqueurs des syndromes de Peutz-Jeghers, du syndrome LEOPARD⁷ et du complexe de Carney.⁸

Au cours du Xeroderma Pigmentosum des lentigines multiples apparaissent très précocement sur le visage et peuvent faire le lit d'un mélanome.

- **Evolution**

Les lentigines d'apparition précoce peuvent s'éclaircir et même disparaître. Celles qui apparaissent plus tardivement persistent généralement.

- **Histopathologie**

On observe une hyperplasie épidermique, une prolifération de mélanocytes disposés le long de la basale et induisant généralement une augmentation de la pigmentation sur toute la hauteur de l'épiderme et dans le derme superficiel. Il n'y a pas de prolifération mélanocytaire thécale à la différence d'un nævus. Dans le Xeroderma Pigmentosum les lentigines sont histologiquement atypiques.



Fig 1 Lentigines multiples au cours d'un syndrome LEOPARD

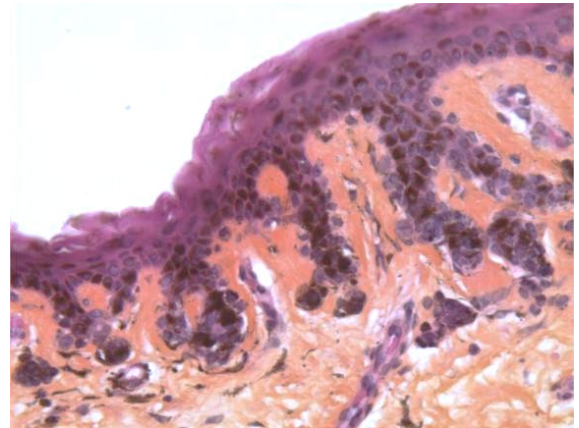


Fig 2 Lentigo : hyperplasie mélanocytaire bénigne le long de la basale assortie d'une hyperpigmentation

3. Nævus commun acquis

- **Définition**

Les nævus acquis les plus précoces apparaissent après les premiers 6 mois de vie. Leur nombre continue de croître pendant l'enfance et l'adolescence. On pense qu'environ 4 à 6 nouveaux nævus apparaissent par an entre l'âge de 3 à 8 ans chez le sujet caucasien⁹. Schématiquement les enfants présentent en moyenne 3 nævus à l'âge de 2 ans, 5 à l'âge de 3 ans, 10 à l'âge de 5 ans et 15 à l'âge de 7 ans¹⁰. Ils s'accroissent en nombre et en taille durant l'enfance pour atteindre un pic dans la 30^{ème} et 40^{ème} décennie et enfin disparaître lentement¹¹. 15 % environ régressent spontanément avant l'âge de 20 ans.

Leur nombre dépend de plusieurs facteurs¹² :

- Exposition solaire,
- Héritéité,
- Plaies, maladies chroniques :
 - Maladies bulleuses,
 - Lyell/Stevens-Johnson,

- Immunosuppression :

Chimiothérapie, Transplantation de moelle osseuse, Transplantation d'organe solide, Virale/ héréditaire, Traitement par anti-TNF Troubles hormonaux : Hormone de croissance, Maladie d'Addison, Hyperthyroïdie.....

Si certaines lésions peuvent se transformer en mélanome, cette éventualité est très rare et se fait toujours bien après la puberté. En revanche il est prouvé qu'un nombre élevé de nævus est un facteur de risque important de développement d'un mélanome *de novo*.

- Clinique

Ces lésions peuvent être extrêmement variées : plates à nodulaires, brun clair à noires, verruqueuses, polypoïdes, papillomateuses. Elles peuvent siéger sur n'importe quelle zone du corps et même sur les muqueuses. Leur taille va de 1 mm à 1 cm. En dermoscopie le patron le plus fréquent est réticulaire, mais on peut aussi rencontrer un patron globulaire ou complexe.



Fig 3 : lésions planes, brun foncé, sur le dos d'un adolescent

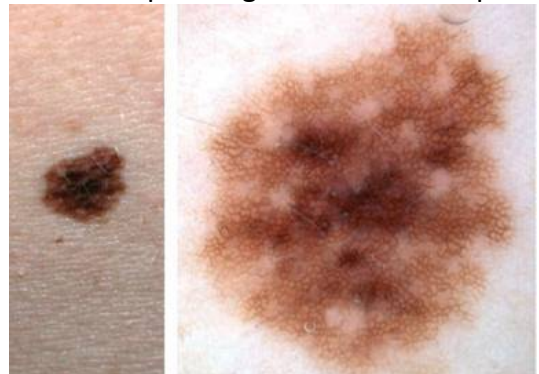


Fig 4a : patron réticulaire en dermoscopie (Argenziano)

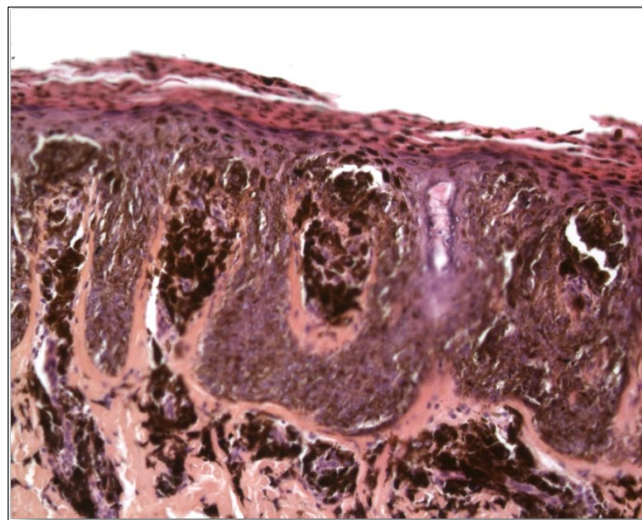


Fig 4b : aspect histologique de nævus jonctionnel et lentigineux fortement pigmenté

- Histopathologie

Le nævus correspond à une prolifération de cellules mélanocytaires groupées en petits îlots appelés thèques; les cellules peuvent siéger à la jonction dermo-épidermique, dans le derme ou les deux (nævus composé ou mixte). Chez l'enfant les nævus jonctionnels ou mixtes à forte activité jonctionnelle et hyperplasie mélanocytaire associée, sont les plus fréquents. Une assez forte proportion est mutée en BRAF ^{V600E}.

- **Prise en charge**

Elle dépend de 3 facteurs : des considérations esthétiques, des possibles irritations répétées, de la crainte d'une transformation maligne. La grande majorité des nævus de l'enfant peuvent être laissés en place, au besoin surveillés cliniquement et par dermoscopie s'il existe un terrain personnel ou familial particulier. Si une excision est décidée elle doit toujours être complète et être analysée en anatomo-pathologie.

4. Nævus atypiques. Syndrome du nævus atypique

- **Définition**

Les nævus atypiques (synonyme : nævus dysplasiques, terme de moins en moins utilisé) se rencontrent à partir de la puberté.

- **Clinique**

Les nævus sont dits « atypiques » car ils présentent, sans les avoir toutes, des « atypies » observées dans les mélanomes de type SSM, comme une asymétrie, un diamètre >5mm, une couleur inhomogène, une bordure irrégulière. Ils siègent n'importe où, particulièrement en zones photoexposées mais également en zones protégées (fesses, cuir chevelu).

Dans le cadre du **syndrome familial des nævus atypiques**, syndrome à transmission autosomique dominante, ces nævus apparaissent autour de la puberté et continuent à se développer pendant toute la vie. Les patients atteints de ce syndrome peuvent avoir de nombreux nævus dès la période pré-pubertaire, notamment au niveau du cuir chevelu¹⁴. Ils présentent de 50 à 100 nævus de taille variable, dont certains sont atypiques cliniquement et histologiquement, et ont des histoires de mélanomes dans leur famille proche (parents, grands-parents). Ces sujets sont à très haut risque de développer un mélanome cutané et oculaire, pas avant la puberté toutefois.

- **Histopathologie**

Les atypies sont aussi histologiques: mélanocytes irréguliers, inflammation, fibrose. Eux aussi sont souvent mutés BRAF ^{V600E}.

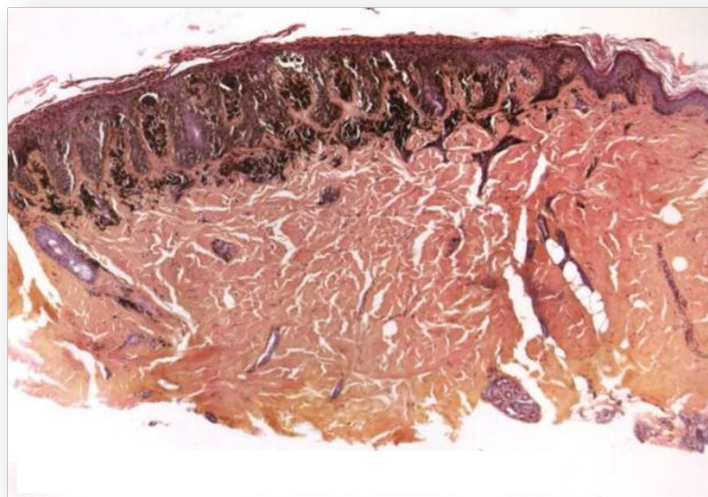


Fig 5 : nævus à forte activité jonctionnelle et hyperplasie mélanocytaire atypique chez un adolescent.

- **Prise en charge**

Les sujets à nævus atypiques ont un risque accru de développer un mélanome¹³. Toutefois les nævus atypiques eux-mêmes restent généralement des lésions bénignes. Le risque de transformation d'un nævus commun en mélanome au cours de la vie est estimé à : 1/ 33 000 hommes > 60 ans^{15,16}, < 1/200 000 avant 40 ans, encore moins avant 20 ans⁹. *La majorité des mélanomes survient « de novo ».*

L'identification des patients ayant un syndrome du nævus atypique est fondamentale. Les mélanomes peuvent survenir dès l'adolescence. La prise en charge de ces patients doit être soigneusement planifiée, incluant un examen complet du tégument et un suivi régulier clinique et dermoscopique⁵ à partir de la puberté, avec l'aide de photographies itératives (au mieux numérisées) tous les 6 à 12 mois. Une éviction solaire soigneuse et une éducation à auto-examiner sa peau doit être pratiquée. Enfin, au moindre changement d'un nævus son exérèse doit être pratiquée avec examen anatomo-pathologique^{17,18}. En revanche il n'y a pas de raison de pratiquer l'exérèse uniquement pour vérifier s'il est atypique histologiquement.

5. Nævus de Spitz. Nævus de Reed

- **Définition**

Le nævus de Spitz (NS) est une variété particulière de nævus intéressant principalement l'enfant. Sa définition est histologique : prolifération de mélanocytes épithélioïdes ou/et fusiformes. Sa prévalence est de <1%¹⁹. 50 % des NS se développent avant l'âge de 10 ans et 70% avant l'âge de 20 ans^{19, 20}. La très grande majorité de ces lésions est bénigne²¹. On trouve de façon récurrente des anomalies moléculaires particulières (HRAS-mutés, fusions de kinases : Alk, ROS1, NTRK1, MET, RET, Braf, avec délétion de CDKN2A). Les fusions de kinases sont les plus fréquents, retrouvées dans 50 à 60 % des cas de tumeurs de Spitz, typiques ou atypiques²¹. Certaines tumeurs, souvent classées dans ce groupe, sont mutées en BRAF avec perte d'expression de BAP1. Ces sous-types sont importants à individualiser car ils peuvent être associés à une présentation clinique, histologique et évolutive spécifique, avec potentiellement, en cas de lésion maligne, une thérapie ciblée. Certaines sont syndromiques. Ces anomalies moléculaires peuvent, de plus aider au diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs mélanocytaires (mélanome de Spitz vs mélanome nodulaire à grandes cellules épithélioïdes) lorsque l'histologie est difficile. Par conséquent on se dirige progressivement vers une nouvelle classification pathologique et moléculaire qui, dans l'avenir, permettra de mieux déceler les tumeurs à risque.

- **Clinique**

Typiquement le NS est une tumeur arrondie, rose, lisse, bien circonscrite, siégeant le plus souvent sur le visage ou les extrémités inférieures. Il débute par une phase de croissance rapide qui peut inquiéter les parents. Il est le plus souvent isolée bien que de rares formes multiples (NS agminé) ou même disséminées aient été décrites. Sa taille varie de 2-3 mm à un cm. Elle peut être prise pour un angiome, un granulome pyogénique, un xanthogranulome. Bien que classiquement achromiques certains NS sont pigmentés, parfois même, brun foncés à noirs, plus plats, moins bien limités²⁰.

La lésion siège le plus souvent aux extrémités (jambe) ou au niveau du visage, moins souvent aux zones photo-exposées²¹.

En dermoscopie les aspects sont variables, souvent peu typiques : aspect globulaire, en ciel étoilé ou en oursin (« starburst »), atypique, réticulaire, vasculaire, sans structure. L'aspect « starburst » excepté, les autres patrons ne permettent pas de différencier de façon formelle un NS d'un NS atypique ou d'un mélanome de Spitz.



Fig 6 : Nævus de Spitz chez une petite fille de 6 ans



Fig 7 : Dermoscopie correspondante: patron vasculaire (Zalaudek)



Fig 8 : Nævus de Spitz pigmenté

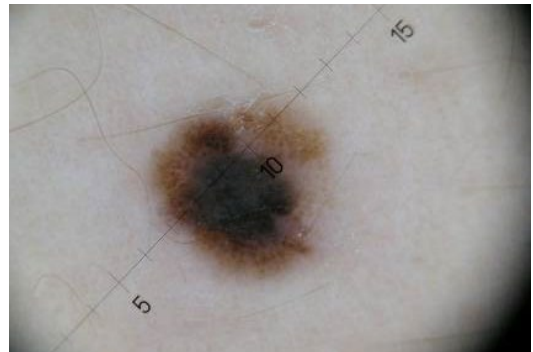


Fig 9 : Dermoscopie correspondante

Le nævus de Reed est une variété plane et pigmentée de NS très fréquente, constamment bénigne mais parfois inquiétante par sa couleur très foncée. Il siège plus volontiers au niveau des extrémités.



Fig 10 : Nævus de Reed.

- **Histopathologie**

Le NS est constitué d'une prolifération en proportion variable de grands mélanocytes épithélioïdes et/ou fusiformes. Il est le plus souvent composé mais peut être uniquement jonctionnel ou uniquement dermique. Il répond à des critères précis architecturaux et

cytologiques car le principal problème du NS vient du fait que le mélanome spitzoïde peut mimer cliniquement, en dermoscopie et à l'histologie un NS. Par conséquent lorsque l'on n'a pas l'ensemble des critères histologiques de bénignité, ces lésions sont classées en « tumeurs de Spitz atypiques ou ambiguës » (TSA) ce qui veut dire que leur évolution est impossible à préciser mais qu'elles ont un risque potentiel d'évolution métastatique, risque toutefois extrêmement faible^{22,24,28}. Le nævus de Reed en revanche est un nævus jonctionnel ou mixte à cellules fusiformes fortement pigmentées et très inflammatoire. Il est parfaitement reconnaissable histologiquement et toujours bénin.

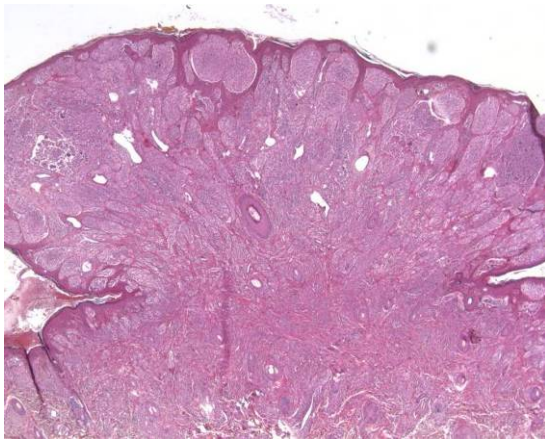


Fig 11 : Nævus de Spitz typique : lésion exophytique, symétrique, non ulcérée. Prolifération mélanocytaire jonctionnelle et dermique

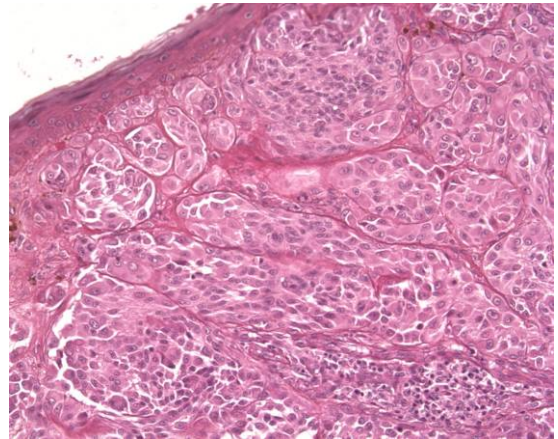


Fig 12 : Nævus de Spitz : grands mélanocytes épithélioïdes

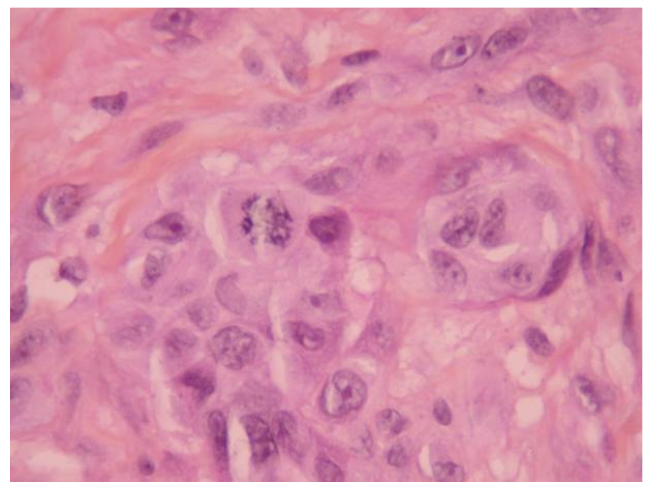
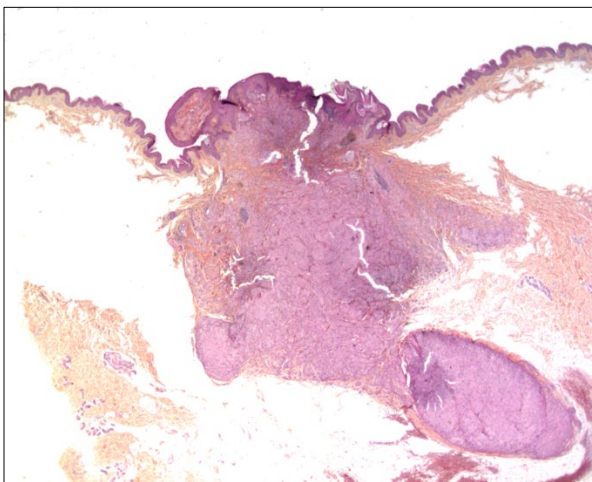


Fig 13, 14 Nævus de Spitz atypique : lésion asymétrique, infiltration profonde hypodermique de type « pushing », nombreuses mitoses, notamment en profondeur

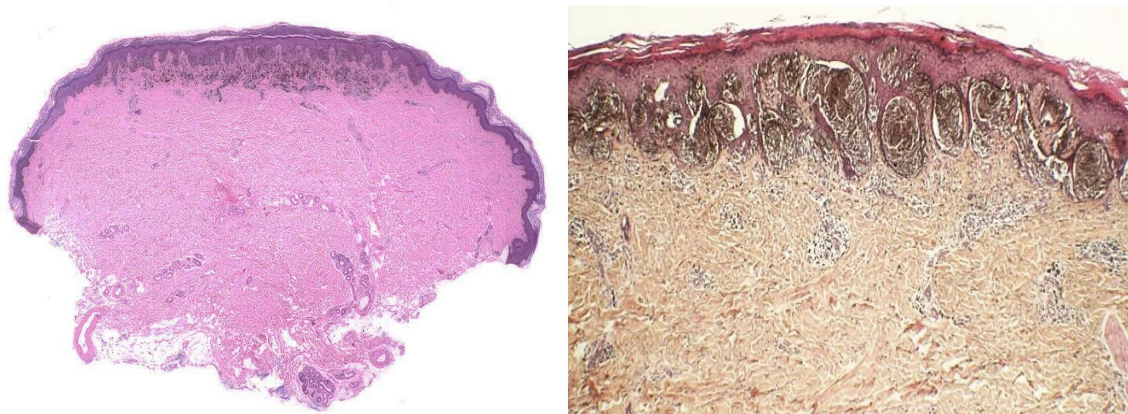


Fig 15 Nævus de Reed : nævus jonctionnel à cellules fusiformes très pigmenté

• Evolution

L'évolution du NS typique est bénigne, certains peuvent même régresser spontanément.

Par ailleurs, il a été démontré par certains, par la pratique systématique d'une étude du ganglion sentinelle, qu'un certain nombre de tumeurs de Spitz, et pas seulement les TS atypiques, donnent des atteintes métastatiques ganglionnaires. Cette atteinte ganglionnaire ne préjuge pas d'une évolution péjorative, les métastases à distance étant, elles, exceptionnelles³¹.

Toutefois, en dehors du nævus de Reed, il est important de garder en mémoire que la distinction clinique entre un NS « bénin » et une lésion plus agressive est en général impossible²². En effet, en dehors de l'aspect « starburst », tous les autres aspects observés en dermoscopie peuvent se voir dans un mélanome.

L'examen histologique est parfois difficile et si la lésion est classée « atypique ou ambiguë », c'est à dire si tous les signes de « bénignité » ne sont pas présents (lésion symétrique, bien circonscrite, < 1 cm, non ulcérée, n'atteignant pas l'hypoderme, sans comblement de la grenz-zone, ne présentant pas d'amas cellulaires profonds mais au contraire infiltrant le derme de façon interstitielle, sans anomalie architecturale ou cytologique majeure, sans mitoses en profondeur...) la lame doit être examinée par des pathologistes experts en tumeurs mélanocytaires et, particulièrement, de l'enfant. Si la lésion est histologiquement atypique on doit s'aider de techniques d'immunohistochimie; systématiquement seront demandés les 4 anticorps suivants, disponibles dans tous les laboratoires d'anapath : MelanA, HMB45, Ki67, p16. D'autres, plus spécialisés comme Alk ou Bap1, pourront être demandés en fonction de la présentation morphologique. Ils pourront permettre de mieux classer la lésion et parfois d'orienter le patient vers un conseil génétique (syndrome des tumeurs avec absence d'expression de BAP1). Enfin un examen en biologie moléculaire par FISH, CGH, ou RNASeq peut parfois permettre de mieux préciser la malignité ou la bénignité^{23, 25, 26}. Toutefois ce type d'examen ne se fait encore que dans très peu de centres.

Grâce à l'immunohistochimie +/- la biologie moléculaire plusieurs entités anatomo-cliniques de Tumeurs de Spitz (TS) ont été récemment isolées avec des pronostics très différents :

- **TS avec absence d'expression de BAP1/Braf^{V600E} muté**: elle est importante à reconnaître car, bien que le plus souvent bénigne, elle peut être l'élément sentinelle d'un syndrome BAP1 prédisposant aux mélanomes cutanés, méningés et uvéaux et à divers autres cancers, en particulier des mésothéliomes et des cancers du rein, lorsque la mutation est germinale. Si la perte est seulement somatique, situation la plus fréquente, il n'y a pas de prédisposition aux tumeurs. Cette tumeur est souvent reconnaissable *cliniquement* : elle survient plus souvent

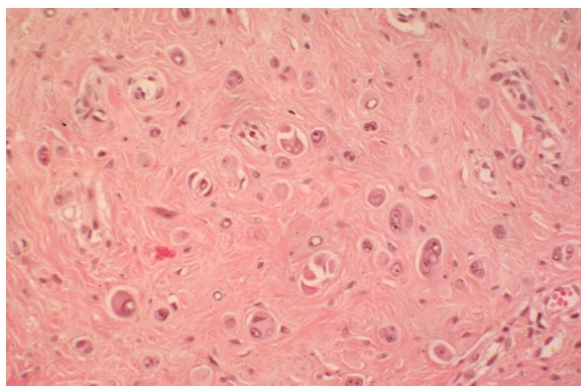
chez la jeune fille avec un pic à l'adolescence, sous la forme d'une papule ou d'un nodule souvent pédiculé, couleur peau normale ou érythémateuse ; cela peut être aussi l'apparition d'un petit nodule dépigmenté et en relief sur un nævus congénital; et reconnaissable également *histologiquement* : la tumeur siège essentiellement dans le derme, montrant des plages de grands mélanocytes plus ou moins atypiques, achromiques dans le derme et un infiltrat lymphocytaire en contact étroit avec les mélanocytes. Un nævus de type commun peut y être associé, l'ensemble donnant une image de nævus combiné. L'étude immunohistochimique montre l'absence d'expression nucléaire de Bap1 et cette tumeur est constamment mutée en Braf V600E.

Un diagnostic de tumeur mélanocytaire avec absence d'expression de BAP1 doit faire diriger le patient vers une consultation de génétique si les lésions sont multiples. La mise en évidence d'une mutation germinale (test effectué sur les leucocytes) impose un suivi clinique à vie des patients dans l'optique d'une détection précoce des cancers associés, en particulier du mélanome oculaire. Une tumeur isolée a toute les chances d'être sporadique. Dans ce cas une simple surveillance s'impose.



Tumeur de Spitz Atypique de type BAP1-/Braf V600E muté

- **TS ambiguë mutée HRAS** : elle est reconnaissable histologiquement car fibrosée, également appelée NS desmoplastique. La biologie moléculaire montre une augmentation du nombre de copies du chromosome 11p, ce qui ne se voit jamais dans les mélanomes spitzoïdes. Reconnaître une telle entité permet d'éviter un diagnostic erroné de mélanome. Ce type de TS est constamment bénin.



*Tumeur de Spitz Atypique de type HRAS muté
(NS desmoplastique)*

- **TS ambiguë avec fusion d'Alk** : on l'observe surtout sur les extrémités inférieures, sous la forme d'une papule polypoïde ou d'un nodule. Histologiquement il s'agit d'une prolifération mélanocytaire mixte mais avec une composante dermique plexiforme particulière pouvant pénétrer le derme profond et l'hypoderme. Son pronostic est excellent.

- **Inversement les TS ambiguës avec délétion homozygote de 9p21(CDKN2a)** semblent avoir un comportement plus agressif (possibles métastases à distances, décès). On peut les détecter grâce à la négativité d'expression de la p16 en immunohistochimie assortie à un examen par FISH. S'il existe une délétion homozygote de 9p21 la tumeur devra être traitée comme un mélanome. Par conséquent une tumeur spitzoïde atypique/ambiguë négative pour la p16 doit obligatoirement être étudiée en FISH afin de détecter une délétion homozygote. Si la délétion n'est qu'hétérozygote le traitement sera celui de toute TSA.

En effet, si un diagnostic de **TS atypique/ambiguë** est posé par l'anapath, une reprise d'exérèse complémentaire doit être pratiquée ainsi qu'une surveillance régulière de la cicatrice. Si le NS est considéré comme « typique », c'est-à-dire montrant tous les critères histologiques de bénignité, une exérèse simple avec des marges saines latérales de 2 ou 3 mm est suffisante. Des récurrences peuvent survenir si l'exérèse est incomplète et ce risque n'est pas négligeable. Cette récurrence se fait souvent sur un mode « atypique » cliniquement et histologiquement, la lésion pouvant être alors plus étendue que la lésion initiale. La marge saine requise dans le cas d'une TS atypique n'est pas consensuelle. ½ cm semble raisonnable, sauf en cas de délétion homozygote de CDKN2a où la marge sera d'au moins 1 cm.

En pratique on recommande une exérèse systématique de telles lésions après la puberté, ou si la lésion fait plus de 1 cm ou/et si elle est ulcérée, s'il s'agit d'une lésion achromique de plus de 3 mm, si le patron en dermoscopie n'est pas de type « starburst ».

Si l'aspect est de type « starburst » en dermoscopie, que le sujet est pré-pubère, s'il s'agit cliniquement d'un NS classique de petite taille chez un jeune enfant on peut proposer une simple surveillance tous les 6 mois jusqu'à la stabilisation de la croissance (en général dans les 2 premières années), puis 1/an, d'autant plus qu'on peut observer la disparition spontanée de la lésion. Une exérèse au moindre changement clinique/dermoscopique est toutefois recommandée.

Quant au **Nævus de Reed** son exérèse prophylactique systématique n'est pas nécessaire si on est certain du diagnostic.

6. Nævus de Sutton

• Définition

Le nævus de Sutton ou halo-nævus est un nævus s'entourant d'un halo d'hypo- ou de dépigmentation de 1 à 5 mm. Ce phénomène est très fréquent chez l'enfant (environ 5 % des enfants à peau blanche) et survient surtout entre 6 et 15 ans mais peut aussi s'observer plus tard. Sa cause en est inconnue mais est probablement liée à des phénomènes auto-immuns induisant la destruction des cellules naeviques. Certains de ces patients développent d'ailleurs un vitiligo. Le halo-nævus siège préférentiellement sur le tronc, et, en particulier le dos. Il n'est pas rare d'observer plusieurs lésions concomitantes. L'incidence est plus haute chez les enfants ayant un nombre élevé de nævus et /ou une histoire familiale de vitiligo ou de thyroïdite auto-immune²⁶

• Clinique

le halo se rencontre plus souvent sur un nævus commun mais toutes les sortes de nævus peuvent être concernées : nævus congénital, nævus bleu, nævus de Spitz...



Fig. 16 : halo-nævus eczématisé



Fig. 17 : plusieurs halo-nævus concomitants dans le dos d'un enfant de 12 ans

- **Histopathologie**

on observe un infiltrat inflammatoire lymphocytaire très dense en périphérie et à l'intérieur du nævus.

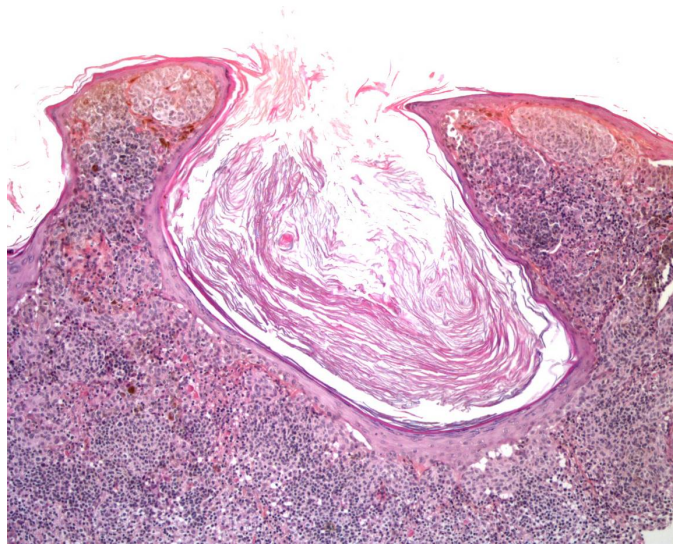


Fig 18 : infiltrat lymphocytaire dense pénétrant la population naevique

- **Evolution**

Elle peut se faire vers la disparition complète du nævus. Il n'y a pas d'indication d'en pratiquer l'exérèse à moins que le nævus central soit cliniquement inquiétant. Dans ce cas seule la zone centrale pigmentée peut être excisée.²⁸

7. Nævus bleus

- **Définition**

Ils correspondent à une prolifération bénigne de cellules mélanocytaires dendritiques dans le derme⁶. La plupart sont très fortement pigmentés et apparaissent bleus cliniquement. Mais

certaines nævus bleus peuvent être « achromiques ». Ils sont appelés dans la littérature « amélanotiques ». Ils correspondent à 1 à 2 % des nævus. Ils peuvent apparaître toute la vie mais leur fréquence est augmentée chez l'enfant et le jeune adolescent.

- **Clinique**

On décrit plusieurs variantes:

- **Le nævus bleu commun:** il se voit surtout chez l'adolescent sous la forme d'un nodule < 1 cm, principalement sur le dos des pieds et des mains
- **Le nævus bleu cellulaire:** il peut être congénital ou acquis, est souvent plus grand et siège sur le cuir chevelu, les fesses, la région sacrée et le visage
- **Le nævus bleu épithélioïde:** il est un des marqueurs du **syndrome de CARNEY** mais peut être également sporadique
- Le « **nævus bleu malin** » exceptionnel. Le diagnostic clinique en est impossible

On apparente aux nævus bleus la **tache mongoloïde** qui disparaît spontanément et le **nævus de Ota** qui, lui, a tendance à persister toute la vie durant.



Dermatologie, Hôpital Necker - Enfants malades
Fig 19 : Nævus bleu commun chez un enfant de 7 ans



Fig 20 : patron sans structure. Pigmentation bleu acier homogène (Zalaudek)



Fig 21 : taches mongoloïdes multiples



Fig 22. : nævus de Ota

- **Histopathologie**

On observe une prolifération intra-dermique de cellules naeviques fusiformes plus ou moins pigmentées et associées à des mélanophages. Le pigment siège souvent en profondeur ce qui induit la couleur bleue.

Le nævus de Ota et la tache mongoloïde sont constitués de mélanocytes dendritiques dispersés dans le derme réticulaire.

Tant les nævus bleus que les nævus de Ota ou les tache mongoloïdes sont généralement mutés en GNAQ/GNA11.

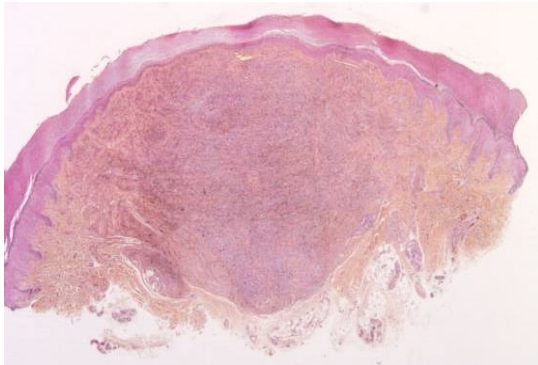


Fig 23 : lésion nodulaire intra-dermique pigmentée

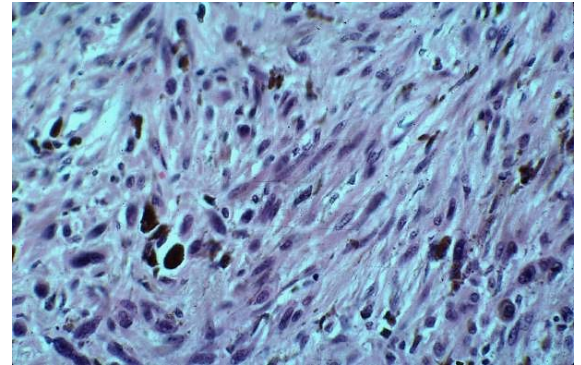


Fig 24 : cellules naeviques fusiformes associées à de gros dépôts de pigment mélanique

- **Evolution**

Les lésions évolutives et/ou inhomogènes au dermatoscope et difficiles à surveiller doivent subir une exérèse. Les autres peuvent être laissées en place.

8. Mélanome

Les mélanomes sont exceptionnels chez l'enfant. 2 % des mélanomes seulement surviennent avant l'âge de 20 ans. Ils sont exceptionnels avant l'âge de 10 ans. Fait intéressant : l'incidence du mélanome a doublé en 10 ans chez l'adolescent alors que l'incidence du mélanome prépubertaire reste stable.

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). Dans le cas du XP les mélanomes semblent le plus souvent de type desmoplastique³².

Les signes en faveur d'un mélanome suivent la règle ABCDE : lésion **a**symétrique, aux **b**ords irréguliers, de **c**ouleur inhomogène, de **d**iamètre > à 6 mm et ayant subi une poussée **é**volutionne. En revanche chez l'enfant prépubère il n'y a pas de SSM mais des mélanomes ressemblant cliniquement et histologiquement à des nævus 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**.

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

- **Histopathologie**

Le diagnostic de mélanome de type SSM ne diffère pas de celui observé chez l'adulte. En revanche le diagnostic de mélanome spitzoïde est très difficile car il ressemble à un nævus de Spitz et les critères utilisés ne sont pas totalement fiables. Les critères ayant le plus de valeur sont : une activité mitotique élevée, la présence de mitoses en profondeur, la négativité de la

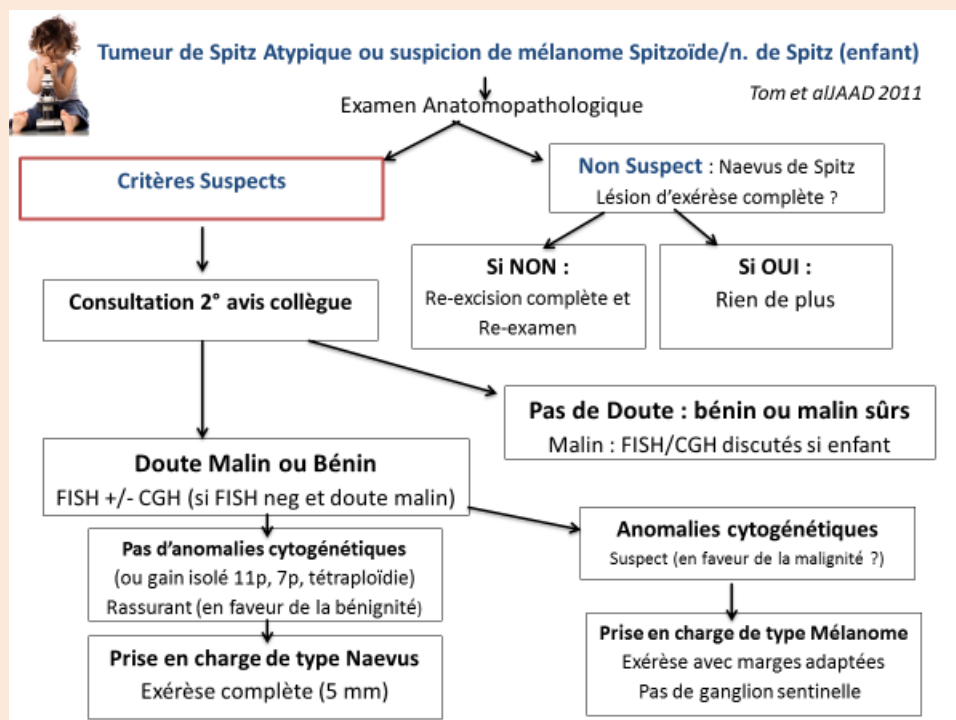
p16 en immunohistochimie. D'autres signes doivent être pris en compte : une ulcération, une grande taille (>10 mm), une densité cellulaire forte, des amas cellulaires compacts en profondeur, un comblement de la grenz-zone par la tumeur, une extension hypodermique, une inflammation dispersée dans la partie profonde de la tumeur. 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.

- **Evolution**

Les mélanomes de type SSM peuvent être détectés précocément grâce à l'examen clinique et dermoscopique. Leur principal facteur pronostic est l'épaisseur de la lésion (indice de Breslow). La prise en charge est l'exérèse élargie, la marge étant guidée par l'épaisseur de la lésion : une lésion infiltrant le derme superficiel d'épaisseur < 1 mm doit être reprise chirurgicalement en exigeant une marge latérale saine de 1 cm. Le pronostic est excellent pour les lésions fines (100 % de guérison pour une lésion intra-épidermique). La première des préventions est l'utilisation d'écrans solaires protecteurs et l'éducation des parents et enfants à protéger leur peau des coups de soleil.

Les mélanomes de spitz grossissent rapidement et donnent souvent des métastases ganglionnaires. Les métastases à distance sont en revanche extrêmement rares mais sont de mauvais pronostic. Elles s'observent après la puberté ; en effet en période prépubère les métastases n'intéressent que le ganglion sentinelle, probablement parce qu'il n'y a pas de mutation du promoteur Tert à cet âge ³³. Bien qu'à épaisseur égale le pronostic soit meilleur que chez l'adulte et d'autant meilleur que l'enfant est jeune, trop de cas sont diagnostiqués tardivement. Les patients doivent être suivis toute leur vie. La prise en charge en est, également, l'exérèse élargie ; l'étude du ganglion sentinelle est de moins en moins préconisée.

Algorithme de prise en charge des patients pédiatriques porteurs de tumeurs de Spitz atypique/mélanome spitzoïde (ref 30, 31)



Molecular pathways of nevogenesis

Gene with somatic mutation or rearrangement	Typical types of melanocytic nevi	Other melanocytic lesions	Other cutaneous manifestations
BRAF ^{V600E}	Banal acquired, atypical acquired Congenital: small (70-85), medium (30), large (5-10)	Cutaneous melanoma (SSM, 50-60)	
NRAS	Congenital: medium (70), large/giant (85-95)	CNS lesions of NCM Melanoma (10-30)	Nevus sebaceous Epidermal nevi
HRAS	Spitz (15-20) Atypical SN (10-15)		Nevus sebaceous Epidermal nevi Wooly hair nevi
Kinase fusions of ROS1, NTRK1, ALK, BRAF, RET	Spitz (50-60) Atypical SN (50-60)	Spitzoid melanoma (40)	
BRAF + loss of BAP1	Atypical intradermal Spitzoid	Uveal melanoma (50)	
GNAQ/GNA11	Blue (70-85/10)	Naevus de Ota Malignant blue nevus Uveal melanoma	Port wine stains (90%)

Bibliographie

1. Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol*. 2015 May-Jun;33(3):368-86
2. Ferrari A, Bono A, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, Terenziani M, Marcon I, Dantinami M, Bartoli C. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of children melanoma from a single institution. *Pediatrics*, 2005;115: 649-54
3. Lowe GC, Brewer JD, Peters MS, Davis DM. Incidence of Melanoma in Children: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Pediatr Dermatol*. 2015 Sep-Oct;32(5):618-20
4. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44: 715-723
5. Zalaudek I, Sgambato A, Ferrara G, Argenziano G. Diagnosis and management of melanocytic skin lesion in the pediatric praxis. A review of the literature. *Minerva Pediatrica* 2008; 60: 291-312
6. Fraitag S. Proliférations mélanocytaires de l'enfant. *Ann Pathol* 2004;24(6):587-604
7. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, Wilson M, Calabrò R, Pizzuti A, Dallapiccola B : Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2004;41 (5):68
8. Okulicz JF, Schwartz RA, Jozwiak S. Lentigo. *Cutis* 2001;67(5):357-61
9. Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 620-7
10. Siskind V, Darlington S, Green L, Green A. Evolution of melanocytic nevi on the faces and necks of adolescents: a four year longitudinal study. *JID* 2002; 118:500-504
11. Crane LA, Mokrohisky ST, Dellavalle RP, Asdigian NL, Aalborg J, Byers TE, Zeng C, Barón AE, Burch JM, Morelli JG. Melanocytic nevus development in Colorado children born in 1998: a longitudinal study. *Arch Dermatol* 2009; 145(2): 148-56
12. Schaffer JV . The biology of melanocytic nevi. In: Nordlund JJ et al, 2nd Oxford, UK: Blackwell Publishing;2006. 1092-1125
13. Halpern AC, Guerry D 4th, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993; 40: 51-7
14. Haley JC, Hood AF, Chuang TY, Rasmussen J The frequency of histologically dysplastic nevi in 199 pediatric patients *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 266-9
15. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol*. 2003 Mar;139(3):282-8.
16. Salopek TG. The dilemma of the dysplastic nevus. *Dermatol Clin* 2002; 20: 617-628
17. Bolognia JL. Too many moles. *Arch Dermatol* 2006; 142: 508
18. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Di Blasi A, Pellacani G, Peris K, Piccolo D, Rubegni P, Seidenari S, Staibano S, Zalaudek I, De Rosa G. The spectrum of Spitz nevi: a clinicopathologic study of 83 cases. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1381-7
19. Morgan CJ, Nyak N, Cooper A, Pees B, Friedmann PS. Multiple Spitz naevi: a report of both variants with clinical and histopathological correlation. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 368-371
20. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Lorenzoni A, Soyer HP. Involution: the natural evolution of pigmented Spitz and Reed nevi? *Arch Dermatol* 2007; 143: 549-551

21. Bartenstein, D.W. Fisher, J.M. Stamoulis, C. Weldon, C. Huang, J.T. Gellis, S.E. Liang, M.G. Schmidt, B. Hawryluk, E.B. Clinical features and outcomes of spitzoid proliferations in children and adolescents. *Br J Dermatol*. 2019, Vol. 181 Issue 2, p366-372.
22. Barnhill RL. The spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, "Spitzoid melanoma" and risk assessment. *Mod Pathol*, 2006;19: S21-S33
23. Wiesner T et al. A distinct subset of atypical Spitz tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(6): 818-830
24. Gammon B et al. Enhanced detection of spitzoid melanomas using fluorescence in situ hybridization with 9p21 as an adjunctive probe. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36: 81-88
25. Yeh I, de la Fouchardiere A, Pissaloux D, Mully TW, Garrido MC, Vemula SS, Busam KJ, LeBoit PE, McCalmont TH, Bastian BC. Clinical, histopathologic, and genomic features of Spitz tumors with ALK fusions. *Am J Surg Pathol*. 2015 May;39(5):581-91
26. Spatz A., Calonje E., Handfield-Jones S., Barnhill R.L. Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *Arch Dermatol* 1999;135:333-4.
27. Kolm I, Di Stefani A, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, Wolf IH, Richtig E, Smolle J, Kerl H, Soyer HP, Zalaudek I. Dermoscopy patterns of halo nevi. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1627-32
28. Le Saché-de Peufeilhoux L, Moulonguet I, Cavelier-Balloy B, Biaggi-Frassati A, Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Fraitag S. Clinical features of Spitz nævus in children: a retrospective study of 196 cases *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Jun;139(6-7):444-51.
29. Massi D, Tomasini C, Senetta R, Paglierani M, Salvianti F, Errico ME, Donofrio V, Collini P, Tragni G, Sementa AR, Rongioletti F, Boldrini R, Ferrari A, Gambini C, Montesco MC. Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):37-46
30. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Michel B, Soufir N, Bourdon-Lanoy E, Frassatti-Biaggi A, Delanoe P, Fraitag S, Hadj-Rabia S. Melanoma in Xeroderma Pigmentosum type C children : overrepresentation of desmoplastic type ? *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun;72(6):e173-6
31. Bahrami A, Barnhill RL. Pathology and genomics of pediatric melanoma: A critical reexamination and new insights. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2).
32. Tom WL, Hsu JW, Eichenfield LF, Friedlander SF, Pediatric "STUMP" lesions: evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:559-72
33. Vergier B. Tumeurs mélanocytaires cutanées. *Ann Pathol* 2016 : 36