



**MELANOME SUR NÆVUS CONGENITAL GEANT CHEZ UN NOUVEAU-NE :
A PROPOS D'UN CAS**

SEIDOU F. (1), GOMEZ D.R.H (1), HOUNDONUGBO A. (2), ATADOKPEDE F. (3), ASSOGBA D.S. (3), BOGNON G.M.A. (4)

(1) Clinique Universitaire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CNHU-HKM Cotonou

(2) Laboratoire des Fièvres Hémostatiques Virales et des Arbovirus du Bénin

(3) Clinique Universitaire de Dermatologie-Vénérologie, CNHU-HKM Cotonou

(4) Unité d'Oncologie Pédiatrique, CHUD de l'Ouémé-Plateau Porto-Novo.

Correspondance : Dr SEIDOU Falilatou, Clinique Universitaire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CNHU-HKM Cotonou, Email : sfalilatou@gmail.com Tel : 0022962946143

RESUME

Le mélanome congénital apparaît comme le plus redoutable des cancers pouvant affecter les enfants. Sa faible incidence ainsi que l'hétérogénéité de ses causes renforcent la nécessité de rapporter les nouveaux cas à la communauté scientifique. Dans cet article, nous présentons un mélanome développé sur un naevus congénital géant chez un nourrisson. Bien qu'ils aient permis l'évaluation du risque métastatique, les résultats de l'examen histopathologique et des marquages immunohistochimiques mis en œuvre au cours cette démarche diagnostique ne sont pas exclusifs au mélanome. Des examens complémentaires comme la biologie moléculaire paraissent donc nécessaires pour mieux appréhender la tumeur et orienter la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : Mélanome, histologie, immunohistochimie, nævus mélanocytaire, tumeur

ABSTRACT

Congenital melanoma is the most dreaded cancer to affect children. Its low incidence and the heterogeneity of its causes reinforce the need to report new cases to the scientific community. In this article, we present a melanoma developed on a giant congenital nevus in an infant. The results of the histopathological examination and immunohistochemical staining performed during this diagnostic procedure, although useful in assessing the risk of metastasis, are not exclusive to melanoma. Additional tests, such as molecular biology, are therefore necessary to better understand the tumor and guide therapeutic management.

Keywords : Melanoma, histology, immunohistochemistry, melanocytic nevus, tumor

INTRODUCTION

Les mélanomes de l'enfant sont des proliférations malignes de cellules du pigment mélanique et apparaissent comme les cancers cutanés les plus agressifs [1]. Ils peuvent être classés en fonction de leur âge d'apparition : le mélanome congénital (du stade embryonnaire à la naissance), néonatal, du nourrisson ou de l'enfant. Ils se développent généralement sur un nævus congénital (NC) préexistant, mais peuvent également apparaître de novo [2]. Le risque de survenue d'un mélanome sur un nævus quelle que soit sa taille est estimé à moins de 2%. Paradoxalement, ce risque atteindrait 15% pour les nævi de grande taille [3]. Aussi, il n'existe pas de consensus clair quant à la prise en charge du mélanome, principalement du fait de sa rareté. C'est pourquoi il est impérieux d'explorer et de rapporter de nouveaux cas dans le but d'améliorer les connaissances. Cet article relate un mélanome développé sur un nævus congénital géant chez un nourrisson.

RAPPORT DU CAS

Au service pédiatrique du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou (Bénin), un nourrisson AM, une fille au cinquième jour de vie, a été admise en Mars

2023 pour plusieurs lésions solides et taches noires asymptomatiques sur le visage, les fesses, les membres thoraciques et pelviens. Comme antécédents physiologiques, on relève un accouchement par voie basse à terme chez une primipare de 18 ans. La grossesse n'a pas été suivie et aucun bilan prénatal n'a été réalisé. Au plan familial, on note un diabète chez la grand-mère maternelle, pas de notion de mélanome ni d'un autre cancer.

Examen dermatologique : L'examen dermatologique retrouve des masses tumorales planes et hyperpigmentées, de taille et forme variées (0,2 cm à 20 cm de grand axe). Leur surface est tantôt lichénifiée, tantôt velue et parsemée de nodules. Ces lésions nodulaires sont ulcérées par endroits et l'une d'elles siège sur la région vertébrale sacrococcygienne. Par ailleurs, elles coexistaient parfois avec des médaillons maculeux hyperpigmentés à surface non squameuse, lichénifiés (figure 1). L'ensemble de ces lésions siègeaient sur le tronc, les fesses, les cuisses, avec une atteinte du visage et des membres thoraciques à minima. Il n'y avait pas d'atteinte des muqueuses ou des phanères. L'examen des autres appareils était sans particularité.

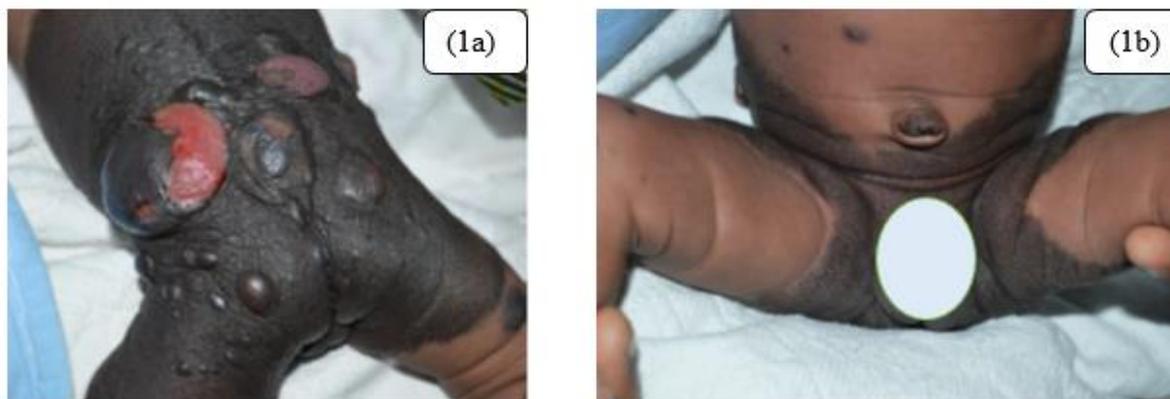
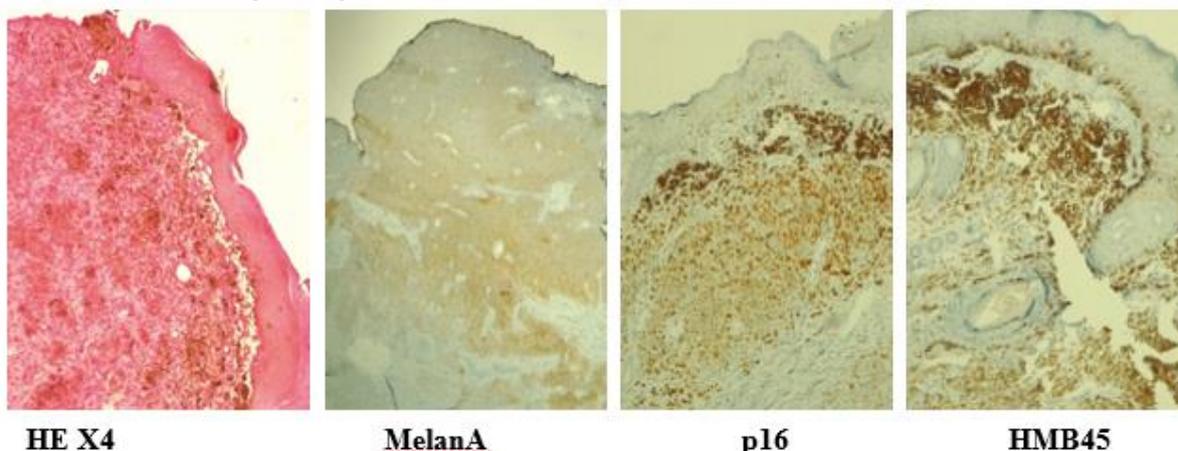


Figure 1 : Topographie des lésions cutanées (**1a** : vue de dos, **1b** : vue de face)

Biopsie et histologie : En juillet 2023, un prélèvement des lésions situées au niveau de la fesse et du flanc gauches, répartis dans deux pots, a été envoyé à la CU-ACP du CNHU pour des examens histologiques.

Macroscopie : Le premier pot contenait deux fragments tissulaires mesurant 0,8 x 0,6 x 0,3 cm et 0,7 x 0,6 x 0,3 cm ; ils étaient partiellement recouverts par un lambeau cutané. A la coupe, ils étaient d'aspect hétérogène, de couleur blanc-brunâtre. Le deuxième pot renfermait un fragment tissulaire mesurant 0,7 x 0,5 x 0,3 cm, surmonté également d'un lambeau cutané mesurant 0,7 x 0,5 cm. A la coupe, l'aspect était similaire à celui décrit précédemment.

Microscopie : Les coupes histologiques présentaient des aspects microscopiques similaires. Il s'agissait d'un tissu cutané revêtu d'un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé avec des foyers d'ulcération. On y a noté une hyperkératose orthokératosique focale et une horizontalisation de la membrane basale associée à une incontinence pigmentaire multi focale. Il n'a pas été noté de prolifération tumorale dans la couche épidermique. Le derme, dans toute l'épaisseur examinée, est le siège d'une prolifération cellulaire dense faite de nappes, de cordons, des lobules et des travées. Les cellules tumorales sont pigmentées ou non, au cytoplasme éosinophile avec des contours indistincts. Leur noyau est le plus souvent rond ou ovalaire, parfois allongé avec un nucléole proéminent. L'anisocaryose est modérée et les figures mitotiques rares. Le stroma est fibreux et diffusément infiltré de lymphocytes. Il n'y avait pas d'évidence d'embolie vasculaire tumoral ni d'engainement périnerveux. Les marges de résection profondes étaient envahies ; l'épaisseur de Breslow est évaluée à 4 mm. Face à cette présentation histologique, le diagnostic évoqué était une tumeur mélanocytaire dermique pouvant correspondre soit à un naevus congénital géant, un nodule de prolifération au sein d'un naevus congénital géant ou un mélanome sur naevus congénital géant.



Immunohistochimie : Les examens immunohistochimiques ont révélé un marquage hétérogène avec des anticorps Melan A (+++ ; 50%), HMB45 (+++ ; 70%) et p16 (+++ ; 30%)

Figure 2 : aspects histologiques et marquage immuno-histochimique

|

En somme, compte tenu du contexte clinique, des aspects morphologiques et des résultats d'examens immunohistochimiques, l'avis spécialisé d'un expert dermato pathologiste conclut à un mélanome congénital développé sur un NMCG :

- Epaisseur de Breslow 4mm,
- Niveau IV de Clark et Mihm,
- Présence d'une ulcération de surface,
- Pas de foyer de régression,
- Pas d'évidence d'embolie vasculaire ni d'engainement périnerveux,
- Infiltrat inflammatoire de type Brisk.

DISCUSSION

Le NMC, généralement observé chez les patients pédiatriques, présente un risque accru de transformation maligne. Bien que rare chez ces derniers, cette évolution est fortement associée à sa taille, son emplacement et aux multiples nævi satellites auxquels il serait associé [4]. Plusieurs études ont rapporté une faible prévalence de mélanome associé aux nævi en comparaison aux mélanomes de novo [5, 6]. Toutefois, la présence d'un naevus, surtout s'il est de grande taille, doit alerter le médecin de l'association possible avec le mélanome.

Le cas ici présenté se rapporte à un mélanome congénital développé sur un naevus géant avec les lésions macroscopiques habituellement décrites. A la microscopie, il s'agissait d'un mélanome dermique de 4 mm d'épaisseur ayant atteint les faisceaux de collagène du derme réticulaire, avec un infiltrat inflammatoire de type Brisk, sans foyer de régression, sans embolie vasculaire ni engainement périnerveux. On notait des ulcérations de surface. Ces caractéristiques histopathologiques, bien qu'elles aient permis le diagnostic et la prédiction du risque métastatique, ne sont pas pathognomoniques. Un grand nombre de ces particularités sont observées à la fois dans les nævi mélanocytaires et les mélanomes [7]. De fait, il est logique d'opter pour les examens complémentaires comme l'immunohistochimie pour confirmer la malignité des cellules tumorales.

Dans la pratique actuelle, l'identification d'un marqueur mélanocytaire idéal, qui possède à la fois une sensibilité et une spécificité élevées, reste un défi. L'utilisation d'un panel de marqueurs immunohistochimiques adapté à chaque contexte clinique pour aider à établir un diagnostic différentiel demeure l'option la plus courante. Le panel utilisé dans le présent cas a montré un marquage intense de 50 % des cellules avec les anticorps Melan A, de 70 % des cellules avec l'anti mélanome 45 (HMB45) et de 30 % des cellules avec la protéine p16.

L'anticorps anti-HMB-45 est hautement spécifique et permet la détection du modèle de maturation de la composante intradermique des lésions mélanocytaires et la distinction entre les nævi et les mélanomes [8]. Toutefois, en raison de sa faible sensibilité, il peut conduire à une sous-estimation de la quantité de mélanocytes intradermiques. En revanche, l'anticorps anti-Melan A est capable de surestimer le nombre de mélanocytes en raison de sa haute sensibilité. En effet, il repose sur une coloration cytoplasmique qui peut conduire à un transfert des composants mélanosomiques ou à une réaction non spécifique avec des cellules endommagées conduisant à une coloration de cellules non mélanocytaires, telles que les kératinocytes ou les macrophages [9]. Par conséquent, une meilleure estimation des mélanocytes pourrait être obtenue en combinant des marqueurs nucléaires (MITF, SOX-10 et PRAME par exemple) avec ceux utilisés lors de cette prise en charge diagnostique. Ces marqueurs nucléaires permettent une analyse sur le fond mélanique et éliminent le problème du transfert des mélanosomes des mélanocytes vers des cellules d'autres types [10, 11].

La prise en charge thérapeutique du mélanome est très complexe et nécessite une compréhension approfondie des bases moléculaires qui régissent la tumeur. Le mélanome cutané est le cancer le plus hétérogène au niveau génétique, épigénétique et de l'expression génique [12]. Les classes moléculaires les plus fréquentes regroupent les altérations des oncogènes BRAF, NRAS et NS1. Il a aussi été démontré qu'il existe des voies génétiques communes à la croissance du naevus et du mélanome. Ces gènes comprennent certains gènes de la famille RAS, les gènes BRAF CDKN2A, MITF [13][14]. L'évènement génétique le plus fréquent dans les mélanomes associés aux nævi concerne le gène homologue de l'oncogène viral RAS du neuroblastome (NRAS) [13]. NRAS code pour la synthèse d'une protéine, une GTPase qui régule la croissance cellulaire et l'apoptose. Des mutations conduisant à son inactivation seraient retrouvées dans 95% des NMCG et dans 15 à 20% des mélanomes [12] [14]. Un criblage moléculaire de ces gènes susceptibles de jouer un rôle dans le développement du NMCG et la transformation maligne s'avère nécessaire pour mieux cerner l'étiologie de la maladie et définir les stratégies thérapeutiques. Par exemple, chez notre patiente, l'immunohistochimie a révélé un marquage de 30% de la protéine p16, une protéine suppresseur de tumeur. Des mutations germinales au niveau de son locus CDKN2A pourraient expliquer ce faible niveau d'expression relevée [15]. En plus

de ces altérations, la possibilité que d'autres puissent expliquer le développement de la tumeur et prédire son évolution renforce la nécessité de ces études génétiques.

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique oncologique étant très complexe, il a été proposé dans le présent cas une consultation périodique pouvant permettre des soins palliatifs.

REFERENCES

- [1] Freitag S. Proliférations mélanocytaires de l'enfant Mise au point. *Ann Pathol.* décembre 2004;24(6):587-604.
- [2] Masson Regnault M, Mazereeuw-Hautier J, Freitag S. Les mélanomes d'apparition précoce (congénitaux, néonataux, du nourrisson) : revue systématique des cas de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* nov 2020;147(11):729-45.
- [3] Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, Jacques T, Lomas D, Sebire NJ, Slater O. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* mai 2017;176(5):1131-43.
- [4] Belysheva TS, Vishnevskaya YV, Nasedkina TV, Emelyanova MA, Abramov IS, Orlova KV, Lubchenko LN, Utyashev IA, Doroshenko MB, Demidov LV, Aliev MD. Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports. *Diagn Pathol.* déc 2019;14(1):21.
- [5] Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology.* nov 2017;77(5):938-945.
- [6] Dessinioti C, Geller AC, Stratigos AJ. A review of nevus-associated melanoma: What is the evidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2022;36(11):1927-36.
- [7] Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, Yamazaki N. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification (eighth edition). *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 1 mai 2021;51(5):671-4.

- [8] Ivan D, Prieto VG. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of melanocytic lesions: applications and pitfalls. *Future Oncol.* juillet 2010;6(7):1163-75.
- [9] Kuźbicki Ł, Brożyna AA. The detectability of intraepidermal melanocytes—A narrative review of immunohistochemical studies. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2022;49(12):1074-89.
- [10] Beltraminelli H, Shabrawi-Caelen LE, Kerl H, Cerroni L. Melan-a-positive « pseudomelanocytic nests »: a pitfall in the histopathologic and immunohistochemical diagnosis of pigmented lesions on sun-damaged skin. *Am J Dermatopathol.* mai 2009;31(3):305-8.
- [11] Silva CY, Goldberg LJ, Mahalingam M, Bhawan J, Wolpowitz D. Nests with numerous SOX10 and MiTF-positive cells in lichenoid inflammation: pseudomelanocytic nests or authentic melanocytic proliferation? *J Cutan Pathol.* oct 2011;38(10):797-800.
- [12] Gesbert F, Larue L. Le mélanome cutané - Des modèles rationalisés aux soins des patients. *Med Sci (Paris).* 1 mai 2018;34(5):407-16.
- [13] Abdulmajid L, Bosisio FM, Brems H, De Vlieger G, Garmyn M, Segers H, Demaerel P, Segers K, Jansen K, Lagae L, Verheecke M. An update on congenital melanocytic nevus syndrome: A case report and literature review. *Journal of Cutaneous Pathology.* déc 2021;48(12):1497-503.
- [14] da Silva VM, Martinez-Barrios E, Tell-Martí G, Dabad M, Carrera C, Aguilera P, Bruella D, Esteve-Codina Anna, Vicente A, Puig S, Puig-Butillé JA, Malveyh J. Genetic Abnormalities in Large to Giant Congenital Nevi: Beyond NRAS Mutations. *J Invest Dermatol.* 1 avr 2019;139(4):900-8.
- [15] Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The Complex Interplay between Nevi and Melanoma: Risk Factors and Precursors. *International Journal of Molecular Sciences.* janv 2023;24(4):3541.