

Quel grain de beauté est dangereux?

Le nævus

Sabine Ludwig, médecin diplômée; Dr méd. Joanna Mangana; Prof. Dr méd. Reinhard Dummer; Dr méd. Jivko Kamarashev; Prof. Dr méd. Jürg Hafner; Prof. Dr méd. Ralph Braun

Hautkrebszentrum und Dermatologische Klinik am UniversitätsSpital Zürich



Tout médecin praticien doit être capable de distinguer le nævus commun d'un nævus potentiellement malin afin de pouvoir reconnaître et traiter le plus tôt possible un mélanome malin. A l'aide d'images, nous vous présentons dans le présent article les nævi les plus fréquents que vous rencontrerez au quotidien, ainsi que leur diagnostic.

Introduction

Les nævi sont des tumeurs cutanées bénignes issues des mélanocytes. Ils sont classés dans des sous-groupes selon différents points de vue: de congénital à acquis, d'inoffensif à dangereux. Le nombre et la nature des nævi sont principalement déterminés par la prédisposition génétique. L'exposition aux UV constitue la cause exogène la plus fréquente. Ce faisant, les nævi acquis surviennent plus souvent aux endroits suivants: visage, cou, bras, mains. Le rayonnement UV peut également contribuer à la dégénérescence des nævi. Le cancer cutané est curable lorsqu'il est détecté suffisamment tôt et, étant donné qu'il est localisé sur la peau, ce type de cancer se prête très bien au dépistage précoce. La sensibilisation des médecins de famille, ophtalmologistes, spécialistes ORL, pédiatres, mais aussi d'autres groupes professionnels tels que les psychothérapeutes, podologues et même coiffeurs, permet de garantir une large couverture en matière de dépistage du cancer de la peau.

Formation des nævi

Le nævus se définit par la multiplication délimitée de cellules næviques et de mélanocytes qui peuvent être organisés en groupes, cordons et nids. Les nævi sont par définition des tumeurs bénignes, généralement présentes en grand nombre chez l'adulte.

Au cours des dernières années, les progrès réalisés en biologie du développement ont considérablement amélioré notre compréhension des lésions mélanocytaires de la peau. La crête neurale, formée durant l'embryogenèse à partir de la structure ectodermique à côté de l'ectoderme superficiel et du tube neural, est aujourd'hui considérée comme étant à l'origine des mélanocytes et ainsi de toutes les néoplasies mélanocytaires. A partir

de la crête neurale sont formées les cellules souches de la crête neurale, qui migrent avec l'ectoderme superficiel. Selon la localisation et les signaux de différenciation, elles se transforment en neurones, en cortex surrénal, en cartilage du visage ou encore, sous l'influence des facteurs de transcription mélanocytaires SOX10 et MITF (facteur de transcription associé à la microphthalmie), en et aussi mélanocytes. Deux voies de migration des cellules souches de la crête neurale sont décrites: une voie dorso-latérale le long de l'ectoderme superficiel et une voie ventro-médiane le long du tube neural puis vers la périphérie. L'on s'interroge quant au fait que les nævi mélanocytaires superficiels proviennent de cellules de la crête neurale ayant emprunté la voie de migration dorso-latérale, tandis que les nævi profonds, comme par exemple le nævus bleu ou le nævus congénital, peuvent également être issus de cellules souches de la crête neurale migrant en direction ventro-médiane.

Outre la différenciation de la crête neurale, les nævi nécessitent un signal de prolifération qui résulte, comme en cas de mélanome, de mutations génétiques activatrices dans les voies de signalisation des MAP-kinases. Ainsi, il existe souvent des mutations activatrices du gène NRAS en cas de nævi congénitaux à cellules géantes, et des mutations du gène BRAF en présence de nævi acquis à cellules næviques jonctionnelles.

Les nævi de Spitz et autres lésions mélanocytaires inhabituelles présentent également des modifications génétiques correspondantes. L'activation peut également avoir lieu par fusion.

Généralement, la prolifération des lésions mélanocytaires est limitée par le contrôle du cycle cellulaire et de la longueur des télomères, de sorte que la plupart des nævi ne représentent pas une lésion précurseur d'un mélanome malin. Seuls quelques nævi se transforment en mélanomes associés à des nævi par l'acquisition supplémentaire de mutations.



Sabine Ludwig

Cette évolution survient si rarement qu'actuellement, une excision sérielle dite «prophylactique» des nævi ne présentant aucune anomalie morphologique ne peut en aucun cas être recommandée [1, 2].

Types de nævi

Lors de l'examen clinique (en particulier dans le cadre du dépistage du cancer cutané), la distinction est établie entre les nævi communs et les nævi atypiques. En règle générale, les nævi inoffensifs ne sont pas survenus récemment, sont restés inchangés depuis plusieurs années, présentent une forme clinique et une coloration normales et sont clairement délimités. En revanche, les nævi atypiques sont considérés comme anormaux lors de l'examen clinique et le risque de dégénérescence est en principe plus élevé.

La survenue de nævi est favorisée par les facteurs suivants:

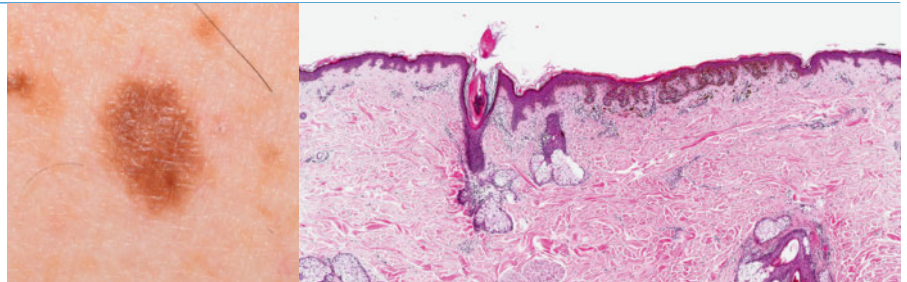
- Prédisposition familiale pour la survenue de nombreux nævi.
- Facteurs hormonaux: fréquence de la survenue de nouveaux nævi durant la puberté et la grossesse.
- Exposition aux UV (durant l'enfance): nævogenèse solaire.
- Immunosuppression et infection par le VIH entraînent la multiplication et la modification des nævi [3].

Nævi bénins

La figure 1 présente un aperçu des nævi bénins ainsi que de leurs caractéristiques cliniques et histologiques.

Figure 1: Les nævi bénins, leurs caractéristiques cliniques et histologiques.

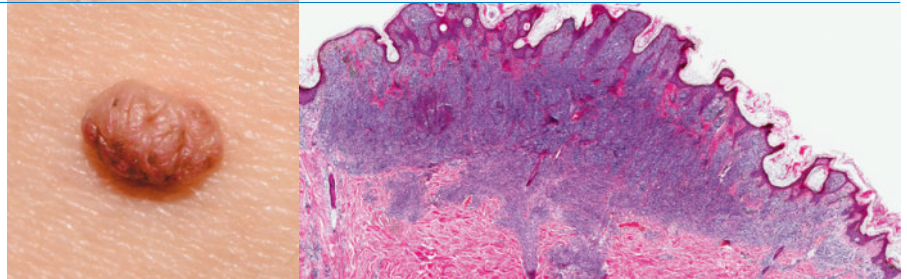
Le *nævus jonctionnel* se situe dans la zone de jonction dermo-épidermique, c'est-à-dire sous la couche de l'épiderme, autour des cellules basales. Il se révèle ainsi tout à fait plat, brun clair et d'apparence très régulière lors d'un examen plus précis à la loupe.



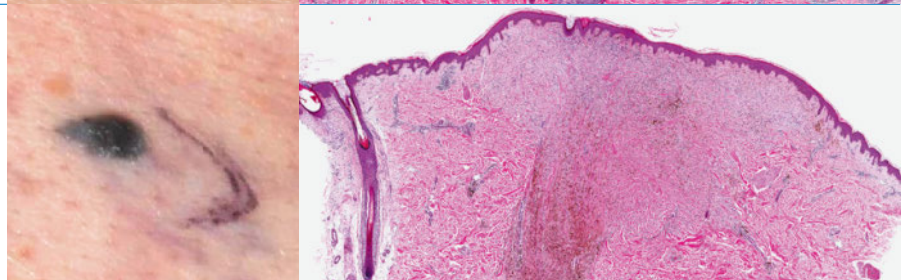
Les *nævi composés* sont constitués d'une composante épidermique et d'une composante dermique. Sur le plan clinique, ils présentent un léger relief et souvent une pigmentation quelque peu irrégulière.



Un *nævus dermique* est une prolifération mélanocytaire qui se situe exclusivement dans le derme profond, d'où le relief souvent prononcé et l'apparence plus claire du nævus. Il existe également la variante présentant une forte pigmentation superficielle.



Nævus bleu: celui-ci est constitué d'une prolifération purement dermique d'accumulations mélanocytaires à cellules dendritiques, fusiformes ou épithélioïdes. Ce type de nævus présente normalement une pigmentation bleue homogène. Il est plutôt rare.



Nævi inquiétants

Les nævi inquiétants sont les nævi qui montrent un risque accru de dégénérescence ou ceux qui sont très rapidement confondus avec une tumeur cutanée maligne en raison de leur tableau clinique anormal. Des règles empiriques cliniques telles que mentionnées au prochain paragraphe sont employées pour évaluer leur malignité («ugly duckling sign», critères EFG, ABCDE).

Nævus récurrent ou encore pseudo-mélanome

Le terme nævus récurrent, ou encore pseudo-mélanome, désigne la survenue d'une repigmentation de la cicatrice après exérèse complète d'un grain de beauté. La repigmentation peut apparaître aussi bien à la périphérie qu'au centre de la cicatrice. Dans cette situation, le nævus doit impérativement être excisé dans son intégralité. Sur le plan histologique, le nævus récurrent se distingue difficilement d'un mélanome, d'où l'appellation de pseudo-mélanome [4].

Nævus de Spitz ou de Reed

Il s'agit d'un nævus bénin à croissance rapide qui peut difficilement se distinguer d'un mélanome, même du point de vue histologique. Le nævus de Spitz classique se manifeste sous forme d'une papule de couleur rose sur la joue des enfants et a été qualifié de «mélanome juvénile» en raison de son image histologique. Il existe diverses formes du nævus de Spitz: de couleur rouge/rose à brune/noire. La croissance extrêmement rapide et la symétrie des lésions sont communes à toutes ces formes. Les nævi de Spitz doivent dans tous les cas être excisés, puisque le diagnostic définitif ne peut être établi que sur la base de l'examen histologique [5]. Mais même histologiquement, la distinction entre un nævus de Spitz et un mélanome spitzoïde est difficile.

Nævus de Sutton ou halo-nævus

Le nævus de Sutton ou halo-nævus (généralement de type composé ou dermique) est un nævus autour duquel se forme une bordure hypopigmentée (blanche). Une réaction immunologique avec destruction de mélanocytes est supposée être à l'origine du halo de dépigmentation. Une réaction auto-immune très semblable à un vitiligo (maladie des taches blanches) survient. Le nævus de Sutton se manifeste généralement chez les jeunes adultes ; il existe également une prédisposition familiale. Par ailleurs, le halo-nævus peut être fréquemment observé chez les patients atteints de vitiligo ou en cas de mélanome métastasé. En termes de diagnostic différentiel, le mélanome se distingue du nævus de Sutton par une bordure hypopigmentée généralement asymétrique. Chez un individu jeune présentant une évolution typique et une dépigmentation symétrique

autour du grain de beauté, un traitement chirurgical n'est pas nécessairement indiqué. Toutefois, il est recommandé de procéder à une évaluation médicale spécialisée faisant appel à la dermatoscopie. Dans tous les autres cas, une excision doit être envisagée [6].

Nævus congénital

Le nævus congénital est déjà présent au moment de la naissance et il s'agit normalement d'un nævus composé ou dermique (fig. 2). Les mélanocytes et les cellules næviques remplissent l'ensemble du derme et longent les follicules pileux jusque dans l'hypoderme, ce qui entraîne une hypertrichose terminale accrue au niveau du nævus. La classification s'effectue en fonction de la taille du nævus. La prise en charge de patients présentant des nævi congénitaux de grande ou très grande taille doit avoir lieu dans un centre spécialisé étant donné qu'il existe un risque sensible de dégénérescence. L'incidence des nævi congénitaux s'élève à 0,2–2,1% chez les nouveau-nés. Une étude hollandaise a montré que les personnes présentant des nævi congénitaux avaient un risque accru de dégénérescence au cours de leur vie. Le risque de dégénérescence est particulièrement élevé (jusqu'à 25%) en cas de nævus congénital géant (diamètre supérieur à 20 cm) [7–9].



Figure 2: Nævus congénital avec hypertrichose.

Nævus dysplasique (cliniquement: nævus atypique ou irrégulier)

Un nævus atypique est un nævus qui ressemble cliniquement à un mélanome, mais n'est pas (encore) un mélanome sur le plan histologique (fig. 3A). Il est souvent très asymétrique et présente diverses nuances de couleur. Il existe également des atypies histologiques. Cette forme de nævi survient principalement entre la puberté et la 20^e année de vie. Les nævi dysplasiques sont excisés et évalués lors d'un examen histologique.

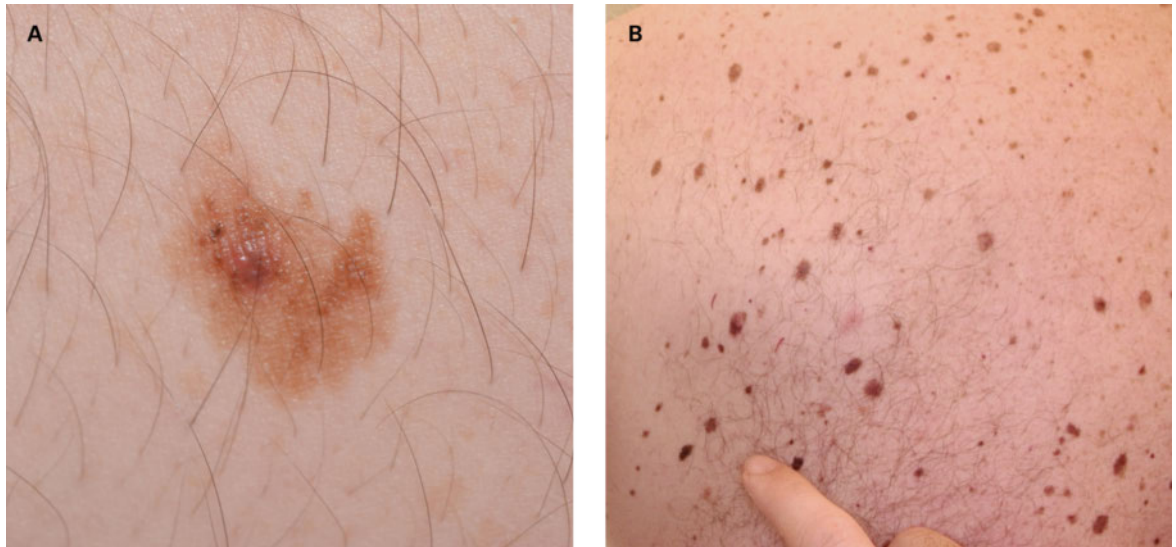


Figure 3: A) Un nævus dysplasique est souvent très asymétrique et présente diverses nuances de couleur. B) Syndrome des nævi dysplasiques: survenue de nombreux nævi atypiques.

Le *syndrome des nævi dysplasiques* désigne la survenue de multiples nævi atypiques (fig. 3B) et comporte un risque fortement accru de mélanome. Les patients concernés bénéficient donc d'un contrôle dermatologique étroit. Le syndrome peut se manifester de manière sporadique ou se transmettre par hérédité. A l'origine se trouve probablement la mutation de la lignée germinale du gène CDK2A, qui joue un rôle central dans le contrôle du cycle cellulaire [10, 11].

Diagnostic différentiel des lésions pigmentées

Il convient de distinguer les nævi des tumeurs cutanées qui présentent un aspect clinique hyperpigmenté, sans toutefois être causées par une prolifération de mélanocytes, mais par une production excessive de pigments (par exemple en raison d'une inflammation). Outre les nævi, de nombreuses autres lésions cutanées peuvent présenter une hyperpigmentation: cicatrices, lentigos solaires (taches de vieillesse) kératoses séborrhéiques, dermatofibromes, angiomes, kératoses actiniques ainsi que carcinomes basocellulaires.

Risque de dégénérescence des modifications cutanées pigmentées: 3 listes de contrôle

«Ugly duckling sign»

Le «ugly duckling sign» signifie que l'attention est portée sur la lésion qui ne correspond pas avec l'aspect typique des nævi du patient.

Dans l'exemple présenté (fig. 4), le nævus typique du patient est brun clair, plan et de petit diamètre. L'un d'entre eux se distingue toutefois par sa forte pigmentation, son relief et sa taille (7 mm). Ce «vilain petit canard» doit impérativement être examiné [12].

Les critères EFG: «elevated, firm and fast growing»

Toute lésion présentant un *relief*, rugueux à *dur* au toucher et de *croissance rapide* doit impérativement être excisée. La constitution et la croissance rapide sont des signes d'alarme. Dans le cas présent, les critères ABCD classiques n'entrent pas en jeu, puisque le mélanome nodulaire, par exemple, est généralement très symétrique, nettement délimité et monochrome. Les mélanomes nodulaires, mais aussi amélanotiques, faussement classés comme normaux selon les règles ABCD peuvent être évalués à l'aide de ces critères [13–15].



Figure 4: «Ugly duckling sign»: une lésion (flèche) ne correspond pas à l'aspect typique des nævi du patient.

Les critères ABCD: asymétrie, bords, couleur, dynamique/diamètre

Ainsi, tous les nævi mélanocytaires qui ne sont pas symétriques, qui présentent des bords irréguliers et diverses couleurs, sont en premier lieu suspects. Cela est valable en particulier pour ceux qui se sont récemment formés ou modifiés. Nous constatons souvent que les grains de beauté découverts par le patient lui-même ne présentent pas un aspect clinique suspect, mais s'avèrent par la suite malins sur le plan histologique. Au vu de cette expérience, il convient toujours, en cas de doute, d'effectuer soit une évaluation par un dermatologue, soit une biopsie [15, 16].

Il est par ailleurs essentiel d'évaluer *les facteurs de risque de mélanome malin* spécifiques au patient: la présence de nævi dysplasiques et un nombre total de >100 nævi sur le corps sont associés à un risque de dégénérescence en mélanome 11 fois supérieur. En comparaison, l'exposition répétée aux UV (coups de soleil formant des cloques) entraîne une augmentation du risque de mélanome malin beaucoup plus faible (2,5 fois supérieur) [17].

Diagnostic au cabinet de dermatologie

Outre l'examen purement clinique, les dermatologues utilisent pour le diagnostic de modifications cutanées pigmentées des outils qui se sont de plus en plus établis au cours des dernières années:

Dermatoscopie

Egalement appelée microscopie par épiluminescence, il s'agit d'une méthode non invasive permettant d'éta-

blir un diagnostic précis des modifications cutanées pigmentées. L'appareil utilisé est une sorte de loupe permettant aussi de rendre visible des structures plus profondes. Ceci est rendu possible grâce à la technique d'immersion qui, à l'aide d'un liquide entre la peau et la loupe, rend transparentes les couches cutanées supérieures de la couche cornéenne (de manière similaire à la microscopie optique) et illumine ainsi les couches plus profondes. Grâce au grossissement de 10 fois, le système optique offre par ailleurs une amélioration de l'image. Ainsi sont mises en évidence de nombreuses structures telles que les modèles de pigments, les télangiectasies et les colorations invisibles à l'œil nu ou avec une loupe normale. Outre la loupe à main avec technique d'immersion, les dermatoscopes à lumière polarisée sont aussi souvent employés. Maintenus à proximité de la lésion – mais sans contact avec la peau – ils garantissent une image tout aussi précise de la modification cutanée. L'examen dermatoscopique permet en fin de compte d'obtenir de précieuses informations sur la constitution, l'architecture et la consistance de la lésion [13, 16].

Cette technique simplifie la distinction entre les nævi inoffensifs et les nævi dangereux (fig. 5). Toutefois, l'utilisation de la dermatoscopie nécessite une connaissance exacte de l'histopathologie de la peau ainsi qu'une grande expérience. Les images dermatoscopiques et cliniques offrent au dermatologue une assistance optimale lors du dépistage du cancer de la peau et en particulier lors des contrôles de suivi de nævi anormaux. Cependant, seul l'examen histologique après biopsie permet d'obtenir un diagnostic sûr à 100%.

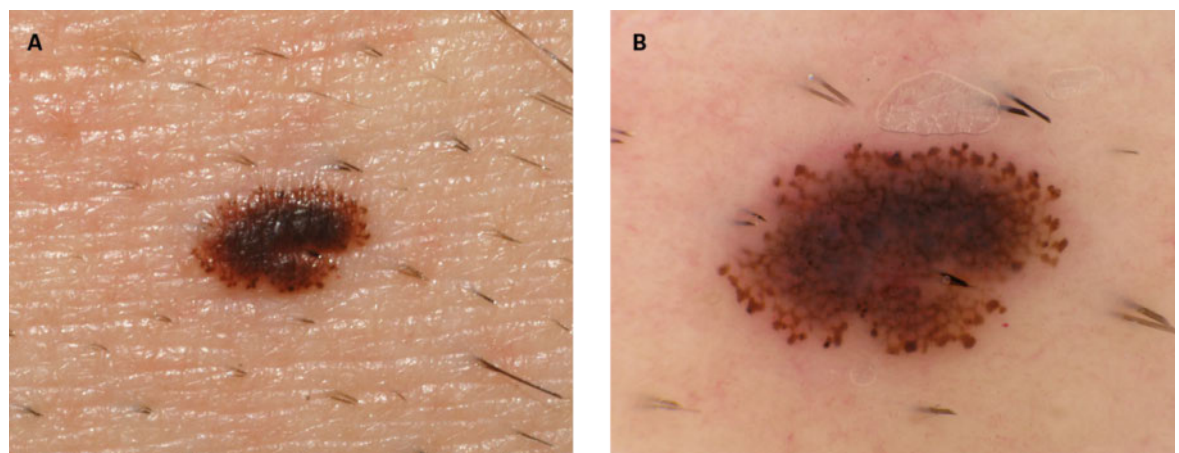


Figure 5: Vue clinique (A) et dermatoscopique (B) d'un nævus.

A) Sur le plan clinique, ce nævus est symétrique, de coloration homogène, mais montre toutefois un contour irrégulier et mal délimité.

B) La dermatoscopie révèle une structure en réseau régulière au centre et quelques globules à la périphérie. Les globules sont un signe de croissance. Ce nævus peut être classé comme nævus inoffensif sur le plan dermatoscopique.

Correspondance:
 Prof. Dr méd. Ralph Braun
 Hautkrebszentrum
 Dermatologische Klinik
 UniversitätsSpital Zürich
 Gloriastrasse 31
 CH-8091 Zürich
 ralph.braun[at]usz.ch

Contrôles dermatoscopiques de suivi de lésions suspectes

Chez les patients présentant de nombreux grains de beauté, il est possible de suivre chacun d'entre eux au moyen de la dermatoscopie digitale. Si certaines modifications (significatives) surviennent en cours d'évolution, la lésion doit être excisée par voie chirurgicale. Si cela n'est pas le cas, il est possible de présumer avec une probabilité proche de la certitude qu'il s'agit d'une lésion bénigne.

Microscopie confocale

Cette technique d'imagerie est également appelée biopsie optique. Elle permet de pratiquer un examen avec une résolution histologique (représentation de

chaque cellule). Cette méthode est, elle aussi, non invasive et s'effectue au moyen d'une tomographie à densité assistée par laser. La microscopie confocale permet pour la première fois de réaliser le diagnostic ainsi que l'observation de suivi d'une lésion in vivo sans nécessiter de biopsie ou d'évaluation histologique [18]. Toutefois, cette méthode est extrêmement chronophage et nécessite un équipement très coûteux, et elle n'est actuellement proposée que dans des centres spécialisés. Cette technique requiert des connaissances approfondies de l'histopathologie de la peau.

Total Body Imaging

La méthode d'imagerie du corps entier vient des États-Unis, où elle est utilisée depuis longtemps comme examen standard chez les patients à risque en complément de l'examen clinique. Des images digitales de haute résolution de la totalité de la surface cutanée sont enregistrées dans des conditions standardisées. Elles fournissent ainsi un point de référence utilisé à titre de comparaison lors du contrôle de suivi. Cela permet d'identifier les grains de beauté récents ou qui ont significativement changé [19].

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références complémentaires

- Ashfaq A, Marghoob JM, Braun RP. Atlas of Dermoscopy. Second edition, Taylor & Francis Group, LLC. 2012.
- Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115–8.
- 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*. 2015;373(20):1926–36.
- Sarda SP, Suarez R, Malveyh Guilera J. Glowing in the Dark: Use of Confocal Microscopy in Dark Pigmented Lesions. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):431–42.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Les nævi sont des tumeurs mélanocytaires bénignes de la peau et tous les individus en présentent plusieurs.
- Des facteurs familiaux, hormonaux ainsi qu'immunosuppresseurs contribuent à l'apparition de nombreux nævi.
- Il convient de prendre en considération la formation accrue de nævi entre 20 et 30 ans.
- Le médecin praticien doit être capable de reconnaître les nævi cutanés susceptibles de dégénérer. Il s'agit à la fois de nævi congénitaux et de nævi acquis qui se distinguent généralement par leur relief, leur croissance rapide et leur contour irrégulier.
- Lors de l'évaluation d'un nævus, l'anamnèse est très pertinente puisqu'une lésion évoluant rapidement est souvent détectée par le patient et peut signaler une mutation maligne.
- Les individus présentant plus de 100 nævi bénins sur l'ensemble du corps présentent un risque 11 fois supérieur de mélanome malin. En revanche, le facteur de risque connu de l'exposition aux UV n'augmente le risque que de 2,5 fois.
- Malgré le développement de nouvelles technologies, l'évaluation clinique, et en particulier histologique, réalisée par le spécialiste reste indispensable pour le diagnostic des nævi.