



HAL
open science

Naevus congénital géant et prurit : revue de la littérature

Raphaël Cristol

► **To cite this version:**

Raphaël Cristol. Naevus congénital géant et prurit : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517111

HAL Id: hal-04517111

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517111v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2023

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
en Dermatologie

Par

CRISTOL Raphaël

Le 5 mai 2023

**Naevus congénital géant et prurit :
Revue de la littérature**

Membres du Jury :

Mme. le Professeur BURSZTEJN Anne-Claire
Mme. le Docteur GOFFINET Laetitia
Mme. le Docteur ESSEMILAIRE Adèle

Présidente du Jury et Directrice de Thèse
Juge
Juge

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
en Dermatologie

Par

CRISTOL Raphaël

Le 5 mai 2023

**Naevus congénital géant et prurit :
Revue de la littérature**

Membres du Jury :

Mme. le Professeur BURSZTEJN Anne-Claire	Présidente du Jury et Directrice de Thèse
Mme. le Docteur GOFFINET Laetitia	Juge
Mme. le Docteur ESSEMILAIRE Adèle	Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FAÇULTÉ DE
MÉDECINE / MAÏEUTIQUE /
MÉTIERES DE LA SANTÉ à NANCY**

Présidente de l'Université de Lorraine :

Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
- Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY
- Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD
Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel
BURNEL - François CHERRIER
Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert
FAURE - Gérard FIEVE
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE

- Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN
Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN
Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -
Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ -

Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY -

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR -

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL -

Professeur Jacques JONAS

3^e sous-section : Biologie cellulaire

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : Nutrition

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur

Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : Parasitologie et Mycologie

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

4^e sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : Immunologie

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : Génétique
Professeur Philippe JONVEAUX

**48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-
BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe
GUERCI

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation
Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
Professeur Nicolas GIRERD

5^e sous-section : Médecine d'urgence
Professeur Tahar CHOUIHED

**49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{re} sous-section : Neurologie
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD
- Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas
SCHWITZER -
Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4^e sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie
Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation
Professeur Jean PAYSANT

**50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{re} sous-section : Rhumatologie
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur
Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY -
Professeure Nicola SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU -

Professeur Patrice GALLET

2^e sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : *Médecine générale*

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : *Physiologie*

Docteure Iulia-Cristina IOAN

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : *Parasitologie et mycologie*

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Epidémiologie, économie de la santé et prévention*

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

2° sous-section *Médecine et Santé au Travail*

Docteure Isabelle THAON

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : *Génétique*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90^e Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996)

*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

*Université de Dundee
(Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU
(2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS
(2011)

*Université de Washington
(U.S.A)*

Professeur Martin EXNER
(2012)

*Université de Bonn
(ALLEMAGNE)*

A NOTRE MAITRE, PRESIDENTE DU JURY ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en Dermatologie. Nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet de thèse et du temps que vous nous avez accordé pour sa réalisation.

Merci plus généralement pour l'impressionnant travail que vous faites au quotidien tout au long de notre formation en dermatologie. Merci sincèrement pour votre implication et votre bienveillance.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre profond respect et admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur GOFFINET Laetitia

Maitre de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier en Chirurgie Plastique et Esthétique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions pour les connaissances que vous nous ferez partager.
Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance au cours de nos échanges.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère respect et admiration.

A NOTRE JUGE

Madame Le Docteur Adèle ESSEMILAIRE

Assistante des Hôpitaux de Dermatologie et Vénérologie du CHU de Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Merci pour votre confiance, votre soutien et votre bienveillance pendant toute notre formation, depuis notre premier stage de dermatologie, et pendant la réalisation de cette thèse. Merci de nous avoir fait partager vos connaissances et votre expérience en dermatologie.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grand respect et notre gratitude.

Merci aux médecins du service de dermatologie du CHRU de Nancy pour leurs enseignements et leur bienveillance : Merci aux Docteurs Granel-Brocard, Melgar, Doumat-Batch, Seiller, Fleurentin, Moreau, Abs, Monitor, Mariano-Bourin, Essemilaire, Sergeant, Lellig, Gaël, Giorgi.

Merci également aux médecins du service de dermatologie du CHR Metz Thionville où j'ai débuté mon apprentissage de la dermatologie : Docteurs Muller, Schoeffler, Bonhomme, Clerc, Dubois, Martin, Fatrez. Merci particulièrement à Carinne Vorkauffer pour son aide précieuse au cours du stage.

Merci aux Docteurs Bellut, Nicolas et Splingard de m'avoir fait découvrir la dermatologie libérale.

Merci enfin aux médecins qui m'ont beaucoup appris dans d'autres stages en particulier en rhumatologie le Docteur Rein, en médecine interne le Docteur Corriger, en médecine vasculaire et infectiologie le Docteur Garniche. Merci au Professeur Rigau de m'avoir accueilli en stage et aux Docteurs Durand et Delfour de m'avoir appris les bases de la dermatopathologie. Merci aux Docteurs Jammet, Galmiche, Nicol, Matas, Damecourt, Beaudoin et Blatière, de m'avoir appris les bases de la chirurgie cutanée. Merci enfin aux Docteurs Colnot, Hennequin, Tisserand et Camara pour leurs enseignements au début de mon internat et aux Docteurs Michel, Yacoubi, Gamelon-Benichou, Midani, Maillot-Baron et Bondue de m'avoir permis de découvrir la radiothérapie.

Merci aux équipes paramédicales et administratives avec qui j'ai eu plaisir à travailler dans ces différents services.

Merci en premier lieu à mes parents, qui sont un modèle et un soutien de tous les instants. Merci en particulier d'avoir été source d'inspiration pour m'engager dans la carrière médicale, puis après le choix de spécialité, d'apprendre l'onco-dermatologie.
En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

Merci à mes sœurs Pauline et Joséphine et à mon frère Augustin pour leur soutien, leur présence et leur affection malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui.

Merci à ma tante Laetitia, mon oncle Edgar, et mes cousins Arthur, et Gabriel d'être venus écouter ce travail de thèse et pour leur soutien et leur affection.

Merci plus généralement à toute ma famille : en particulier mes grands-parents, mes tantes et oncles ainsi que mes grandes-tantes, pour leur soutien et leur affection.

Merci aux médecins de la famille, présents et disparus, qui m'ont inspiré : les Professeurs et Docteurs Cristol, les Docteurs Cristol-Dalstein et Dalstein, les Professeurs Loubatières, le Docteur Vallon et la dermatologue de la famille le Docteur Giordano-Labadie.

Merci à mon groupe de Nîmois éparpillés aujourd'hui en France sans qui mes études de médecine n'auraient pas été les mêmes : Alexandra, Justine, Yasmin, Roxane, Guillaume, Alina, Armelle. Merci pour votre amitié et merci à chacun d'entre vous d'être venus de loin pour écouter ma soutenance de thèse et de maintenir le lien année après année. On chyme.

Merci à Alexandra et Justine d'être là pour moi en permanence dans les bons comme les mauvais jours, merci pour les moments passés et à venir. Merci pour votre soutien tout au long de mon travail de thèse.

Merci Andres pour ton soutien sans faille et félicitations par avance pour ta propre soutenance de thèse. Merci pour ton aide dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir partagé avec moi tes années Nancéiennes.

Merci Valentin de traverser la Méditerranée pour venir écouter ma soutenance de thèse. Merci pour ton amitié et ton soutien année après année malgré la distance.

Merci Marine pour ton amitié et ton soutien constants depuis le début des années 2010.

Merci à Nizar pour ton amitié et ton soutien et pour m'avoir fait découvrir le monde de l'anatomopathologie.

Merci à vous Clémentine et Mathilde pour m'avoir accompagné dans tout mon cheminement dermatologique et pour avoir partagé avec moi vos années passées en Lorraine.

Merci à mes co-internes (et maintenant chefs pour certaines) de dermatologie : Mathilde, Clémentine, Juliette, Margaux, Pauline, Chloé, Cléa, Adèle, Lorène, Elodie, Mélissa, Victoria, Nicolas, Roxane, Sébastien, Julie. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

A Xavier, Marine, Lénaïc, Andréa, Vincent, Christopher, Jérémy : Merci pour ces 6 mois en « Médecine Interne, Rhumatologie, Allergologie, Covid » qui étaient plus riches et variés que l'intitulé du stage et resteront parmi les meilleurs souvenirs de mon internat.

Merci à Mathilde, Pauline et Apolline pour les bons moments partagés dans notre kilomètre carré d'Épinal.

Merci à mes co-internes de Montpellier : Anne-Lise, Brendan, Amélie, Pierre, Ludivine, Saeed, Simon, Camille, Yann, Kévin, Hugo. Ce fut un plaisir de partager ces 6 mois avec vous.

Merci enfin Telma, meilleure radiothérapeute parmi les médecins nucléaires, pour avoir été à mes côtés pendant toute la rédaction de ce travail de thèse

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	- 19 -
Liste des Tableaux :.....	- 19 -
Liste des Figures :.....	- 19 -
I INTRODUCTION	- 21 -
1.1 Généralités.....	- 21 -
1.1.1 Généralités sur les naevus congénitaux mélanocytaires.....	- 21 -
1.1.1.1 Épidémiologie	- 21 -
1.1.1.2 Caractéristiques cliniques.....	- 21 -
1.1.1.3 Caractéristiques dermoscopiques	- 24 -
1.1.1.4 Caractéristiques histologiques.....	- 24 -
1.1.1.5 Physiopathologie	- 26 -
1.1.2 Complications des naevus congénitaux mélanocytaires	- 27 -
1.1.2.1 Risque de mélanome	- 27 -
1.1.2.2 Mélanose neurocutanée	- 27 -
1.1.2.3 Autres complications.....	- 28 -
1.1.3 Impact psychosocial des naevus congénitaux mélanocytaires	- 29 -
1.1.4 Prise en charge des naevus congénitaux mélanocytaires	- 29 -
1.1.5 Généralités sur le prurit	- 30 -
1.1.6 Le prurit dans les naevus congénitaux mélanocytaires larges ou géants	- 33 -
1.2 Étude de trois cas de naevus congénitaux géants avec prurit.....	- 34 -
1.2.1 Patient n°1	- 34 -

1.2.2 Patient n°2 :	- 38 -
1.2.3 Patient n°3	- 42 -
1.3 Objectif de l'étude	- 45 -
II ARTICLE SCIENTIFIQUE	- 46 -
Abstract	- 48 -
Introduction	- 49 -
Methods	- 50 -
Results	- 52 -
Discussion	- 55 -
Conclusion.....	- 57 -
References	- 58 -
Figures and tables :.....	- 63 -
III CONCLUSION	- 69 -
IV BIBLIOGRAPHIE	- 73 -

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Classification des naevus congénitaux mélanocytaires selon Krenzel et al., traduite depuis l'anglais.....-22-

Tableau 2 : Médiateurs impliqués dans la physiopathologie du prurit, traduit depuis l'anglais.....-32-

Liste des Figures :

Figure 1 : Naevus congénital de petite taille de l'avant-bras avec hypertrichose chez une patiente du CHRU de Nancy.....-23-

Figure 2 : Naevus congénital géant de la région lombaire, périnéo fessière et des cuisses chez un patient du CHRU de Nancy.-23-

Figure 3 : Aspect dermoscopique d'un naevus congénital présentant un patron globulaire et une hypertrichose.....-24-

Figure 4 : Coupe histologique de naevus congénital avec infiltration dermique diffuse ...-25-

Figure 5 : Aspect clinique d'un naevus congénital géant du dos (A) ; coupe histologique (x100) d'une zone à pigmentation foncée avec infiltrat de cellules naeviques dense dans le derme superficiel (B) ; coupe histologique (x100) d'une zone plus claire avec infiltrat de cellules naeviques moins dense (C).....-25-

Figure 6 : Place de la voie RAS/MAPK dans la physiopathologie de différentes tumeurs mélanocytaires -26-

Figure 7 : Patient n° 1 à 6 semaines de vie.....-34-

Figure 8 : Patient n°1 à l'âge de 6 mois.....-34-

<u>Figure 9</u> : IRM cérébrale du patient n°1 à l'âge de 6 semaines	-35-
<u>Figure 10</u> : Coupe histologique du naevus congénital du patient n°1, grossissement x10....	-36-
<u>Figure 11</u> : Coupe histologique après marquage des mastocytes avec un anticorps anti CD117 en immunohistochimie, grossissement x10.....	-36-
<u>Figure 12</u> : Patient n°1 à l'âge de 5 ans.....	-37-
<u>Figure 13</u> : Patient n°2 à l'âge de 2 mois.....	-38-
<u>Figure 14</u> : IRM abdomino-pelvienne du patient n°2, phase T2.....	-39-
<u>Figure 15</u> : Coupe histologique d'une résection cutanée du naevus congénital du patient n°2	-40-
<u>Figure 16</u> : Coupe histologique d'une résection cutanée du naevus du patient n°2 après marquage des mastocytes avec un anticorps anti CD117 en immunohistochimie, grossissement x10.....	-40-
<u>Figure 17</u> : Patient n°2 à l'âge de 7 ans.....	-41-
<u>Figure 18</u> : Patient n°3 à l'âge de 1 an.....	-42-
<u>Figure 19</u> : IRM cérébrale du patient n°3 à l'âge de 15 mois : hyposignaux T1 cérébelleux lacunaires évoquant une mélanose neuro cutanée.....	-43-
<u>Figure 20</u> : IRM pelvienne retrouvant une infiltration sous cutanée du naevus congénital et la polyadénopathie réactionnelle.....	-43-
<u>Figure 21</u> : Patient n°3 à l'âge de 2 ans.....	-44-

I INTRODUCTION

Ce travail de thèse a pour but de faire le bilan des connaissances sur le prurit accompagnant certains naevus congénitaux larges ou géants. Dans une première partie nous présenterons les caractéristiques des naevus congénitaux larges et géants et la physiopathologie générale du prurit. Nous présenterons ensuite trois cas suivis au CHRU de Nancy pour des naevus congénitaux géants s'accompagnant d'un prurit invalidant et de traitement difficile. Cela permettra d'introduire l'article scientifique qui consiste en une revue systématique de la littérature sur « naevus congénital géant et prurit ».

1.1 Généralités

1.1.1 Généralités sur les naevus congénitaux mélanocytaires

Les naevus congénitaux mélanocytaires sont des lésions cutanées pigmentées bénignes présentes dès la naissance.

1.1.1.1 Épidémiologie

Les naevus congénitaux mélanocytaires sont fréquents, avec une incidence évaluée entre 0,2 et 6% des naissances. En revanche, l'incidence des naevus congénitaux mélanocytaires larges ou géants est plus faible, estimée inférieure à 1/20 000 naissances (1-3). Ces lésions sont plus fréquemment observées chez les femmes, avec un sex-ratio estimé entre 1,17 et 1,46 selon les études (4).

1.1.1.2 Caractéristiques cliniques

Les naevus congénitaux mélanocytaires sont des lésions pigmentées marron foncé ou noires, plus ou moins hétérogènes. Dans certains cas l'évolution se fait vers une dépigmentation progressive (5,6). Ils sont souvent glabres à la naissance mais peuvent présenter par la suite une hypertrichose, une surface verruqueuse ou cérébriforme. Des nodules de prolifération peuvent se développer à leur surface, majoritairement bénins mais pouvant faire craindre une

transformation en mélanome. D'autres naevus de plus petite taille et disséminés sur le revêtement cutané, appelés « naevus satellites », peuvent également être observés.

Les naevus congénitaux mélanocytaires peuvent ainsi avoir des caractéristiques cliniques variées et il existe plusieurs classifications pour les décrire. La plus utilisée est la classification de Krengel et al. (7), publiée en 2013. Les naevus congénitaux mélanocytaires sont classés par taille, en fonction du diamètre maximal prévisible à l'âge adulte. Celui-ci est calculé en multipliant le diamètre du naevus par un facteur différent selon la partie du corps impliquée : 1,7 pour l'extrémité céphalique, 2,8 pour le cou, le tronc, les hanches et les bras, et 3,3 pour les jambes. Ainsi, les naevus congénitaux sont classés comme « petit » si le diamètre maximal prévisible à l'âge adulte est inférieur à 1,5cm ; « moyen » pour un diamètre maximal entre 1,5 et 20cm ; « large » pour un diamètre entre 20 et 40cm et « géant » en cas de diamètre supérieur à 40cm. Cette classification différencie également les naevus selon leurs caractéristiques cliniques telles que l'hypertrichose, l'épaisseur ou le nombre de naevus satellites (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification des naevus congénitaux mélanocytaires selon Krengel et al. (7), traduite depuis l'anglais

Caractéristique du naevus congénital	Terme proposé	Définition	
Taille projetée à l'âge adulte	"Naevus congénital de petite taille"	<1,5cm	
	"Naevus congénital de taille moyenne"		
	"M1"	1,5-10cm	
	"M2"	>10-20cm	
	"Naevus congénital de grande taille"		
	"L1"	>20-30cm	
	"L2"	>30-40cm	
	"Naevus congénital géant"		
	"G1"	>40-60cm	
	"G2"	>60cm	
	"Naevus congénitaux moyens multiples"	>3 naevus congénitaux moyens sans un seul naevus congénital prédominant	
Localisation *			
Tête	"visage", "scalp"		
Tronc	"cou", "épaule", "haut du dos", "bas du dos", "sein/poitrine"		
	"abdomen", "flanc", "région gluteale", "région génitale"		
Extrémités	"bras", "avant bras", "main", "cuisse", "jambe", "pied"		
Nombre de naevus satellites **	"S0"	Pas de satellites	
	"S1"	<20 satellites	
	"S2"	20-50 satellites	
	"S3"	>50 satellites	
Caractéristiques morphologiques additionnelles	"C0", "C1", "C2"	Hétérogénéité non présente, modérée, ou marquée	
	"R0", "R1", "R2"	Rugosité non présente, modérée ou marquée	
	"N0", "N1", "N2"	Nodules dermiques ou sous cutanés non présents, dispersés, extensifs	
	"H0", "H1", "H2"	Hypertrichose non présente, notable, marquée	

* Une ou plusieurs de ces localisations doivent être utilisées pour décrire la localisation prépondérante du naevus

** Nombre de naevus satellites observés au cours de la première année de vie. Si ce nombre n'est pas connu, le nombre actuel doit être mentionné



Figure 1 : Naevus congénital de petite taille de l'avant-bras avec hypertrichose chez une patiente du CHRU de Nancy



Figure 2 : Naevus congénital géant de la région lombaire, périnéo fessière et des cuisses chez un patient du CHRU de Nancy. On peut observer une hypertrichose, une couleur hétérogène, un nodule de la fesse droite et des naevus satellites.

1.1.1.3 Caractéristiques dermoscopiques

L'élément dermoscopique le plus caractéristique des naevus congénitaux est la présence de globules. On peut aussi observer dans certains cas une hypopigmentation périfolliculaire, des structures vasculaires et des microkystes (2,8). L'aspect dermoscopique des naevus congénitaux peut varier au cours de la vie. Dans l'enfance et jusqu'à l'adolescence, le patron le plus fréquemment observé est le patron globulaire (**Figure 3**) mais le patron réticulaire est majoritaire après un âge variant entre 11 et 16 ans selon les études. (9,10)



Figure 3 : Aspect dermoscopique d'un naevus congénital présentant un patron globulaire et une hypertrichose (9)

1.1.1.4 Caractéristiques histologiques

Les naevus congénitaux mélanocytaires correspondent à une prolifération de cellules mélanocytaires, le plus souvent dermique mais pouvant également être jonctionnelle ou composée. Certaines caractéristiques histopathologiques sont plus fréquentes dans les naevus mélanocytaires congénitaux (**Figure 4**) par rapport aux naevus mélanocytaires acquis telles que la localisation de la prolifération mélanocytaire aux deux tiers inférieurs du derme et dans le tissu sous cutané, l'infiltration des annexes (follicules pileux, glandes sébacées ..) par des cellules naeviques ou la présence de cellules naeviques disposées en file indienne ou de façon isolée au sein des faisceaux de collagène (6). Ces particularités peuvent ainsi constituer une aide au diagnostic en cas de doute clinique.

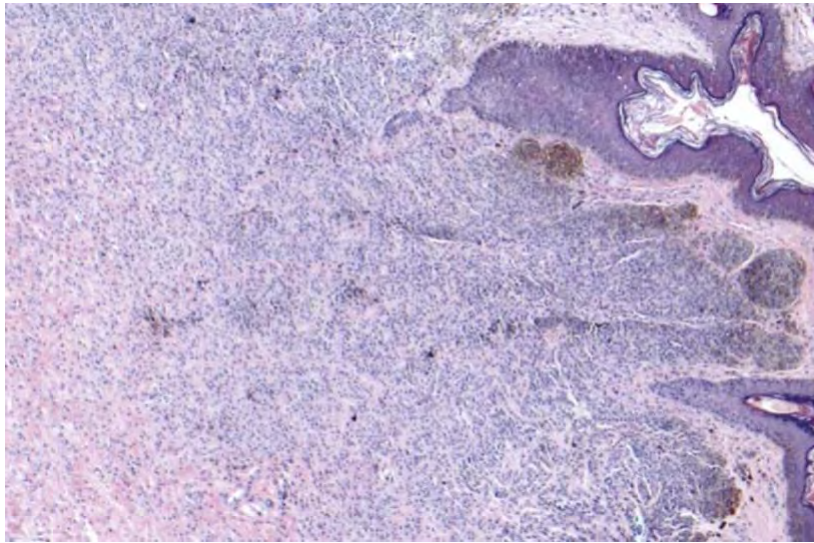


Figure 4 : Coupe histologique (x4) en coloration HE de naevus congénital avec infiltration dermique diffuse. On observe une infiltration de toute la hauteur du derme par des mélanocytes organisés en thèque. (6)

Il existe une corrélation entre les aspects cliniques des naevus congénitaux et leurs caractéristiques histopathologiques. Du fait de l'hétérogénéité des naevus congénitaux géants on peut retrouver des aspects histologiques différents en fonction de la localisation du prélèvement sur la lésion (11) (**Figure 5**).

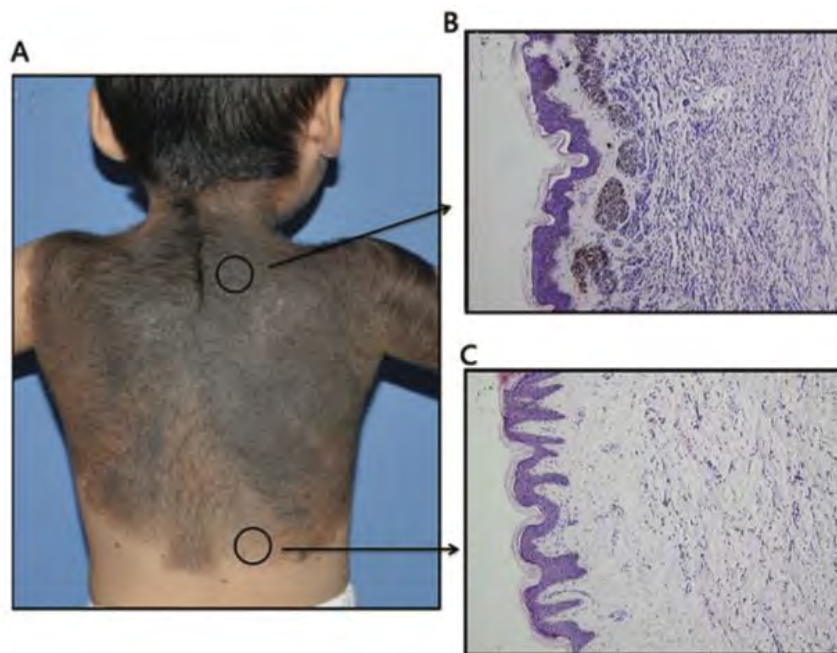


Figure 5 : aspect clinique d'un naevus congénital géant du dos (A) ; coupe histologique (x100, HE) d'une zone à pigmentation foncée avec infiltrat de cellules naeviques dense dans le derme superficiel (B) ; coupe histologique (x100, HE) d'une zone plus claire avec infiltrat de cellules naeviques moins dense (C) (11)

1.1.1.5 Physiopathologie

Les naevus congénitaux se développent entre la 5^{ème} et la 24^{ème} semaine de gestation (12).

Ils résultent d'une mutation postzygotique touchant la voie RAS/MAP kinases (RAS/MAPK) et entraînant son activation constitutionnelle. Cette voie de signalisation cellulaire relaie des stimuli extracellulaires à l'intérieur des cellules, par le biais de l'activation de récepteurs de surface cellulaire comme les récepteurs tyrosine kinase (RTK). Elle intervient ainsi dans la survie, la différenciation, la prolifération et la migration cellulaire. Des anomalies de la voie RAS/MAPK sont la cause du développement de plusieurs tumeurs mélanocytaires (**Figure 6**).

Dans le cas des naevus congénitaux, la mutation va concerner le gène NRAS dans environ 80% des cas mais elle peut toucher également d'autres gènes tels que BRAF, KRAS, APC ou MET (13,14). Les naevus congénitaux multiples et les mélanoses neurocutanées sont le plus souvent liées à une mutation faux sens touchant le gène NRAS, sur le codon 61 (15). La mutation du gène BRAF est plus souvent observée dans les naevus congénitaux de petite taille (16).

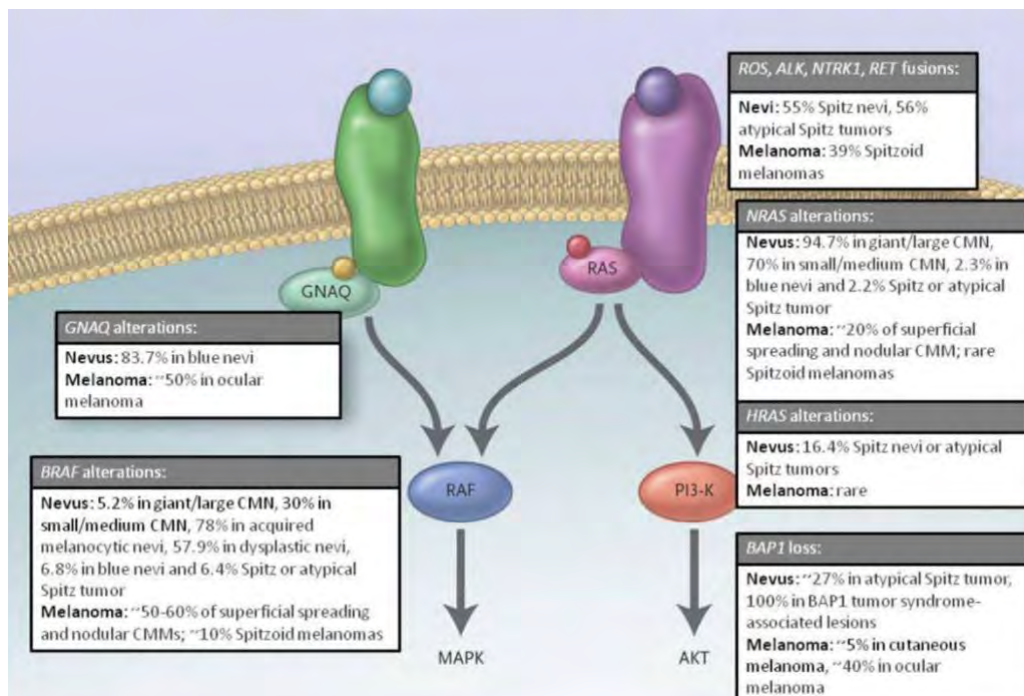


Figure 6 : Place de la voie RAS/MAPK dans la physiopathologie de différentes tumeurs mélanocytaires (17)

1.1.2 Complications des naevus congénitaux mélanocytaires

1.1.2.1 Risque de mélanome

Le risque de transformation mélanomateuse des naevus congénitaux est la complication la plus redoutée. L'incidence de cette complication au cours de la vie a longtemps été estimée à 10-15% mais de récentes revues de la littérature ont montré que ce risque était surévalué. En 2013, Viana et al. (4) ont évalué ce risque à 2,8% pour les naevus congénitaux de toute taille confondue. En 2017, Kinsler et al. (18) ont réévalué ce risque à 2,2% pour les naevus congénitaux toute taille confondue et à 8% pour les naevus congénitaux géants. Un mélanome compliquant un naevus congénital se présente le plus souvent par un nodule ou une masse cutanée ou sous cutanée siégeant sur le naevus congénital. Il peut aussi être suspecté en cas d'ulcération récente (18). Le prurit est souvent considéré comme une caractéristique pouvant faire redouter une transformation maligne mais aucune étude n'a pu le prouver à ce jour (19). Les mélanomes développés sur naevus congénitaux présentent des caractéristiques dermoscopiques différentes des mélanomes développés sur naevus acquis avec plus fréquemment des globules et des points et moins de zones hypopigmentées. Ils présentent en moyenne un indice de Breslow plus élevé et surviennent à un âge plus jeune (20).

1.1.2.2 Mélanose neurocutanée

La mélanose neurocutanée, (NCM, du terme anglais « *neurocutaneous melanocytosis* ») se caractérise par une prolifération mélanocytaire localisée dans le système nerveux central, associée à un naevus congénital mélanocytaire. Son diagnostic différentiel le plus important est le mélanome métastatique (21). La physiopathologie de la mélanose neurocutanée implique une anomalie embryologique au sein du neurectoderme. Sa prévalence était estimée à 12% en 2005. Après analyse des imageries cérébrales d'une série de patients, elle a été réévaluée en 2009 à 25% (22–24). Le symptôme le plus fréquemment révélateur est la crise d'épilepsie. On peut aussi observer des signes d'hypertension intracrânienne ou des céphalées isolées. La NCM peut

être associée à des malformations intracrâniennes ou intraspinales comme des kystes arachnoïdiens (21). La NCM est une complication grave des naevus congénitaux, potentiellement mortelle par la compression des structures intracrâniennes, particulièrement chez les patients avec des dépôts mélanocytaires leptoméningés diffus (21).

Le dépistage de la NCM est indiqué chez les patients qui en présentent des facteurs de risque, tels que la localisation du naevus congénital sur l'extrémité céphalique ou le dos, et la présence d'un grand nombre de naevus satellites (17). Le diagnostic est posé par l'IRM cérébrale et médullaire réalisée idéalement avant la myélinisation, qui survient autour de l'âge de 4 mois, afin d'avoir une meilleure performance diagnostique.

Une prise en charge chirurgicale ou une radiothérapie peuvent être indiquées en cas de signes de gravité, ainsi que des traitements antiépileptiques à visée symptomatique (24).

1.1.2.3 Autres complications

Une ulcération peut survenir sur les naevus congénitaux, dès la naissance ou le plus souvent au cours de la vie (25). Elle peut être favorisée selon la topographie du naevus, par les phénomènes de frottements ou d'appui. L'ulcération peut être un signe de transformation mélanomateuse mais reste le plus souvent bénigne. (26,27) .

Le prurit peut également être responsable d'érosions et d'ulcérations autoprovocées. Il est classiquement décrit comme un symptôme associé aux naevus congénitaux mais reste cependant peu décrit dans la littérature.

Enfin, certains auteurs ont décrit des naevus congénitaux larges ou géants douloureux (19).

D'autres complications plus rares ont été décrites, comme le syndrome « CSHS », pour *Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome*. Ce syndrome associe un rachitisme hypophosphatémique et une lésion cutanée congénitale, pouvant être un naevus congénital mélanocyttaire. Ce syndrome est secondaire à la sécrétion d'un facteur de croissance, le

Fibroblast Growth Factor (FGF) 23 par des cellules de tissu osseux dysplastique porteur d'une mutation HRAS ou NRAS (28).

Enfin, Kinsler et al. ont décrit en 2011 certains phénotypes faciaux couramment associés aux naevus congénitaux de toute taille et localisation, comme un front large ou un hypertélorisme, qu'ils ont défini comme faisant partie du « syndrome du naevus congénital mélanocytaire » (29). Selon les auteurs, ces variations phénotypiques pourraient résulter d'une anomalie de la crête neurale.

1.1.3 Impact psychosocial des naevus congénitaux mélanocytaires

Les naevus congénitaux mélanocytaires, en particulier larges ou géants, ont un retentissement psychologique important. Cet impact psycho-social a été évalué par plusieurs études (30). Il provient notamment du préjudice esthétique et de la perception du regard des autres, mais également des complications survenant chez certains patients comme le mélanome ou la mélanose neurocutanée. La présence d'un naevus congénital large ou géant chez un enfant peut également avoir un retentissement psychosocial sur la famille du patient.

1.1.4 Prise en charge des naevus congénitaux mélanocytaires

La prise en charge des naevus congénitaux mélanocytaires dépend de leur impact psychosocial et/ou de leurs complications. En l'absence d'indication urgente et du fait du risque relatif à l'anesthésie générale, la chirurgie est rarement réalisée avant l'âge de 1 an (31). Après excision du naevus congénital, la reconstruction peut impliquer une greffe cutanée, l'utilisation de substituts dermiques temporaires (comme l'INTEGRA®) ou une expansion cutanée avec usage d'expandeurs (32).

Certains naevus congénitaux larges ou géants étaient pris en charge par curetage ou dermabrasion : l'épiderme et la partie superficielle du derme étaient retirés afin de réduire la charge mélanocytaire (33). Les risques principaux de ces traitements étaient les infections, les cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes, et le risque de repigmentation secondaire (34). Des techniques sont en cours de développement comme l'autogreffe de cellules souches afin de limiter ces complications (35).

Enfin, l'utilisation des lasers peut permettre une dépigmentation du naevus avec des résultats variables en fonction du type de naevus et du type de laser utilisé (36). Ils peuvent également être utilisés en cas d'hypertrichose (37). Les effets secondaires possibles de ce type de traitement sont l'atrophie cutanée, l'hypopigmentation, les cicatrices hypertrophiques ou l'irrégularité de texture (38).

Une surveillance régulière des naevus congénitaux mélanocytaires larges ou géants par le dermatologue est indiquée, avec une fréquence à adapter selon les patients. Les consultations ont pour but de surveiller l'évolution du naevus afin de détecter une modification clinique ou dermoscopique pouvant faire suspecter une évolution maligne (19).

Les règles de photoprotection sont les mêmes que celles applicables à la population générale (39).

1.1.5 Généralités sur le prurit

Le prurit est défini comme une sensation désagréable qui génère une envie de se gratter et entraîne des conséquences négatives physiques et psychiques (40,41). C'est un des principaux motifs de consultation en dermatologie. Il peut être aigu (de durée inférieure à 6 semaines) comme dans le cadre d'une urticaire aiguë, ou chronique (de durée supérieure à 6 semaines) comme dans la dermatite atopique. Des affections non dermatologiques telles que l'insuffisance rénale chronique ou la cholestase hépatique peuvent aussi être responsables d'un prurit (42).

Enfin, cette symptomatologie peut également être iatrogène, secondaire à la prise d'opioïdes par exemple (43).

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine du prurit (44,45) :

- Le prurit neurogénique est induit par des médiateurs, en l'absence de lésion sur les fibres nerveuses (comme dans le cas de la cholestase hépatique)
- Le prurit neuropathique est généré par une lésion nerveuse (post herpétique par exemple).
- Le prurit pruritoceptif, est induit par des pruritogènes qui activent les terminaisons sensorielles des fibres neurologiques de type C (comme dans la gale)
- Le prurit psychogénique survient dans le cadre d'un trouble psychique (comme la dépression ou un trouble anxieux)

Ces différents mécanismes impliquent de nombreux médiateurs, dont le plus connu est l'histamine. Ces différents médiateurs constituent tout autant de cibles moléculaires pour l'arsenal thérapeutique. En 2021, Song et al. ont publié une revue de la littérature sur la pathogénie et les traitements du prurit. Un résumé des médiateurs, de leurs récepteurs, et des médicaments les ciblant est présenté dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Médiateurs impliqués dans la physiopathologie du prurit, traduit depuis l'anglais (40)

Médiateurs	Récepteurs	Médicaments
Histamines	Récepteurs de l'histamine (H1R, H2R et H4R)	Antihistaminiques
5-Hydroxy-tryptamine (5-HT)	Récepteurs de la 5-HT (5-HT2 et 5-HT3)	Paroxetine, Fluoxetine, Mirtazapine, Ondansetron
Protéases	Récepteurs activés par les protéases (PARs, PAR1-4)	Leupeptine, E6005, Eu-64, Chymostatine
IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 et IL-10	Récepteurs de l'IL-2 et de l'IL-6	Cyclosporine, Dupilumab, Lebrikizumab
Bradykinine	Récepteurs de la bradykinine (B1R et B2R)	Icatibant, Bromélaïne
Substance-P (SP)	Récepteur NK (NKR1)	Aprépitant, Fosaprépitant, Casopitant, Vestipitant, Orvepitant, Lanepitant, Dapitant, L-733, 060
Peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP)	Récepteurs des PRGC (CALCRL et RAMP1)	Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab
Peptides opioïdes	Récepteur μ , Récepteur κ	Naloxone, Naltrexone, Nalfurafine
Cannabinoïdes	Récepteurs des cannabinoïdes (CB1 et CB2)	Palmitoylethanolamine (PEA)
Leucotriènes	Récepteurs des leucotriènes	Zafirlukast, Pranlukast, Montelukast
Facteur d'activation plaquettaire (PAF)	Récepteur du PAF	Rupatadine, Apafant

Ainsi, les médiateurs principaux du prurit diffèrent selon la pathologie causale. Dans certains cas, plusieurs mécanismes différents peuvent l'expliquer et l'entretenir, notamment dans le cas de la dermatite atopique (42).

On peut également citer les chéloïdes qui peuvent être responsables d'un prurit multifactoriel d'étiologie encore indéterminée. Dans une revue de la littérature publiée en 2021, Hawash et al. (46) ont montré que le prurit dans les chéloïdes pouvait être secondaire à différents mécanismes comme une réaction inflammatoire avec production d'interleukines (IL) 4 et IL13, une augmentation du nombre de mastocytes produisant de l'histamine ou une neuropathie des petites fibres.

1.1.6 Le prurit dans les naevus congénitaux mélanocytaires larges ou géants

Salgado et al. (47) ont étudié des prélèvements histologiques de 49 naevus congénitaux larges ou géants et ont montré que des mastocytes y étaient présents en plus grand nombre que dans la peau normale d'un sujet sain. Il existait également un nombre accru de mastocytes au sein de la peau péri lésionnelle des naevus congénitaux. Parmi les cas étudiés, aucun patient ne présentait de mélanome. Ainsi, les auteurs ont émis l'hypothèse du rôle des mastocytes dans le prurit lié aux naevus congénitaux. L'origine des mastocytes dans les naevus congénitaux géants n'est pas connue. Il est possible que l'anomalie génétique responsable de la prolifération mélanocytaire entraîne également une production de mastocytes. Par la suite ces cellules pourraient jouer un rôle dans l'initiation tumorale. Il est également possible qu'ils soient attirés par certains médiateurs ou comme l'IL3, produite par les cellules naeviques ou du stroma, ou par un facteur de croissance, le *Stem Cell Factor* (SCF), produit par les fibroblastes, les kératinocytes, et les mastocytes eux-mêmes.

1.2 Étude de trois cas de naevus congénitaux géants avec prurit

1.2.1 Patient n°1

Ce patient a été adressé en consultation de dermatologie à l'âge de 6 semaines pour un naevus congénital géant localisé sur le dos, avec de nombreux naevus satellites. Le naevus présentait un fond bleuté avec de nombreux naevi très pigmentés en surface. La peau était initialement souple et spontanément plissée (**Figure 7**). A partir de l'âge de 6 mois, les parents avaient vu apparaître un prurit intense et le centre de la lésion avait pris un aspect scléreux (**Figure 8**).



Figure 7 : Patient n° 1 à 6 semaines de vie. On observe le naevus congénital à fond bleuté avec des zones de pigmentation plus foncée à la surface.



Figure 8 : Patient n°1 à l'âge de 6 mois. Le naevus était toujours très pigmenté et le centre de la lésion avait alors un aspect scléreux.

Du fait de la localisation et du grand nombre de naevus satellites, une IRM cérébrale et médullaire a été réalisée dès l'âge de 6 semaines. Des hypersignaux T1 spontanés de localisation protubérantielle para médiane gauche et de l'amygdale gauche ont été mis en évidence, permettant de poser le diagnostic de mélanose neuro cutanée (**Figure 9**)

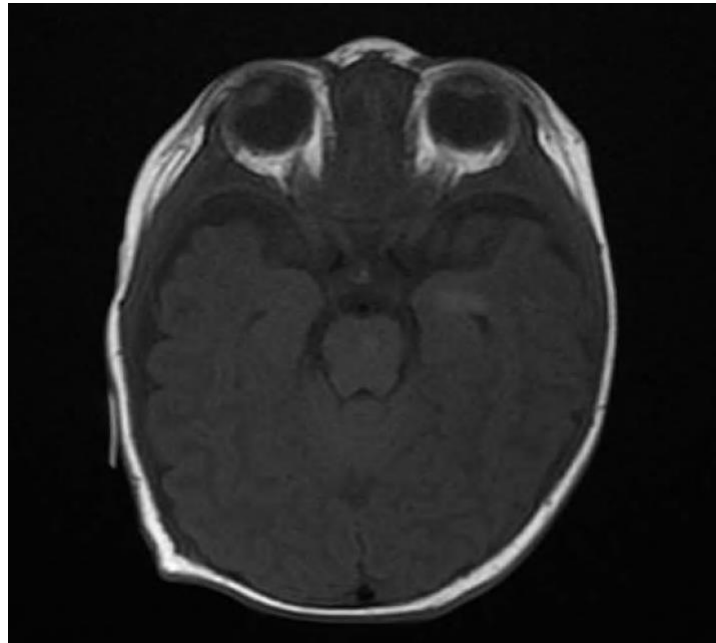


Figure 9 : IRM cérébrale du patient n°1 à l'âge de 6 semaines : hypersignaux T1 spontanés protubérantiel paramédian gauche et de l'amygdale gauche

L'analyse histologique d'une biopsie du naevus réalisée à l'âge de 2 ans montrait une prolifération naevique étendue sur toute la hauteur du derme sans signe d'inflammation et un maximum de 10 mastocytes par champ (HPF, diamètre de 0,55mm) (**Figures 10 et 11**), ce qui équivaut à 41 mastocytes par millimètre carré.

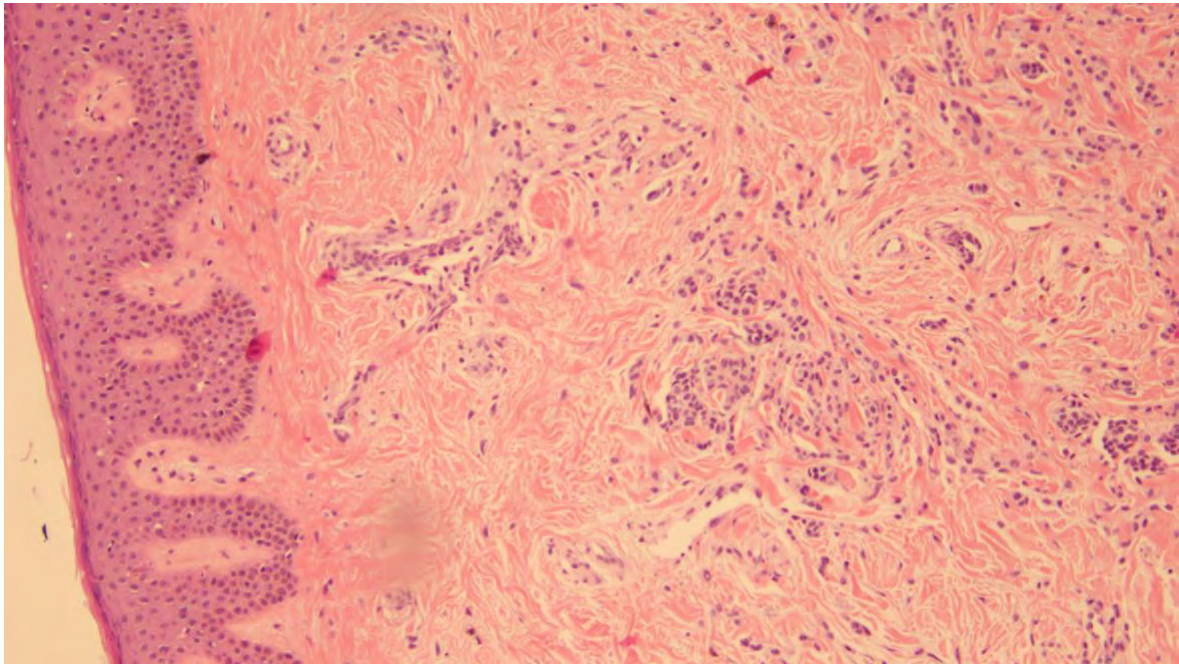


Figure 10 : coupe histologique du naevus congénital du patient n°1, grossissement x10 : on observe des mélanocytes organisés en thèques qui infiltrent toute la hauteur du derme

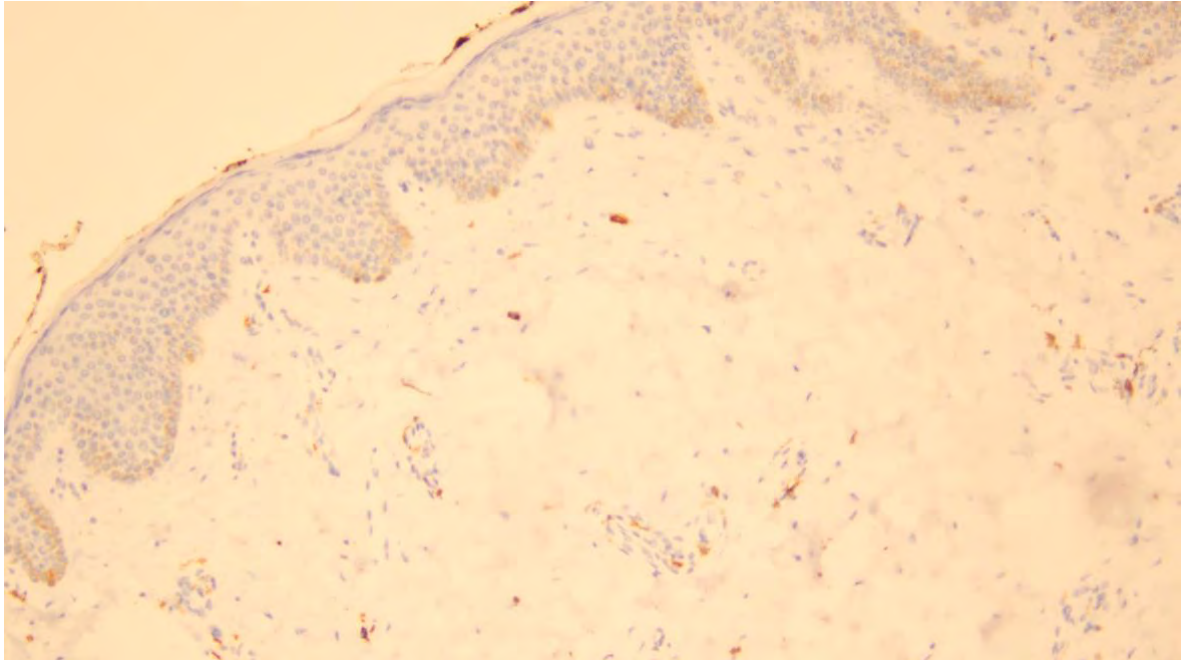


Figure 11 : Coupe histologique avec marquage des mastocytes avec un anticorps anti CD117 en immunohistochimie, grossissement x10. Les mastocytes apparaissent ici en marron.

Le prurit était incomplètement contrôlé par les anti histaminiques (desloratadine), les émoullients (notamment crème à base de glycerol/vaseline/parraffine et préparation magistrale à base de glycérolé d'amidon) l'application de froid et par une préparation magistrale à base de capsaïcine.

L'évolution clinique était marquée par une dépigmentation progressive du naevus et par une réduction de l'infiltration (**Figure 12**). La thérapeutique la plus efficace sur le prurit était l'application d'émoullients mais il reste encore aujourd'hui mal contrôlé.



Figure 12 : Patient n°1 à l'âge de 5 ans. On note une importante dépigmentation par rapport à l'aspect initial.

1.2.2 Patient n°2 :

Le deuxième patient présentait un naevus congénital géant de localisation fessière et dorsolombaire (**Figure 13**). Cette lésion était très prurigineuse, avec une recrudescence nocturne responsable d'une insomnie et était compliquée d'érosions et d'ulcérations. Le naevus congénital de ce patient était le siège d'une sclérose cutanée majeure qui limitait fortement les mobilités actives et passives du patient. Dès la naissance était observé un important flessum des hanches dû à la rétraction cutanée des plis inguinaux.



Figure 13 : Patient n°2 à l'âge de 2 mois : naevus congénital géant de localisation fessière et dorsolombaire. On note des érosions à la surface du naevus.

Une IRM médullaire et abdomino pelvienne a été réalisée dès l'âge de trois semaines (**Figure 14**). Elle ne trouvait pas de lésion évocatrice de mélanose neurocutanée, mais mettait en évidence, dans la région lombaire, l'infiltration par le naevus de toute l'épaisseur du tissu cutané jusqu'à l'aponévrose.

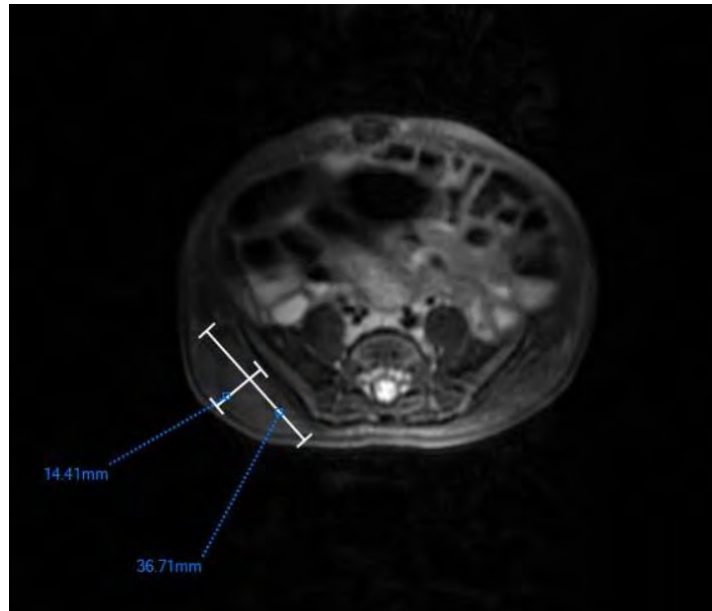


Figure 14 : IRM abdomino pelvienne du patient n°2, phase T2: infiltration dermo épidermique et du tissu cellulo-graisseux profond par le naevus congénital

Une biopsie cutanée a été réalisée dès l'âge de 1 mois, sur un nodule, afin d'éliminer une dégénérescence. Elle retrouvait des thèques jonctionnelles et dermiques de cellules naeviques et une sclérose du derme. Le diagnostic de naevus congénital géant desmoplastique a été retenu. Une résection de la partie antérieure du naevus a été réalisée à l'âge de 3 ans. L'histologie montrait une extension sous cutanée sans signe de malignité. A l'âge de 6 ans une nouvelle résection a été réalisée et après analyse histologique et marquage en immunohistochimie avec un anticorps anti CD117, on dénombrait 17 mastocytes par champ (HPF, diamètre de 0,55mm), ce qui équivaut à 71 mastocytes par millimètre carré au sein du derme (**Figure 15, Figure 16**)

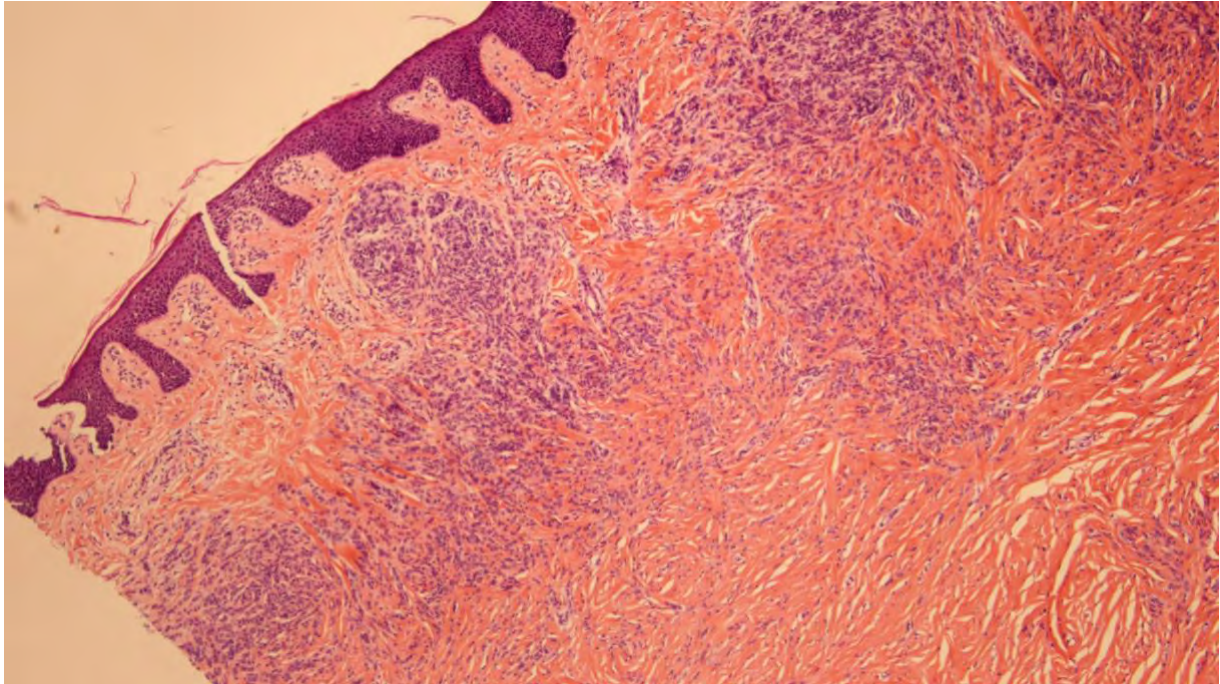


Figure 15 : Coupe histologique d'une résection cutanée du naevus congénital du patient n°2 : on visualise l'extension dans le derme profond

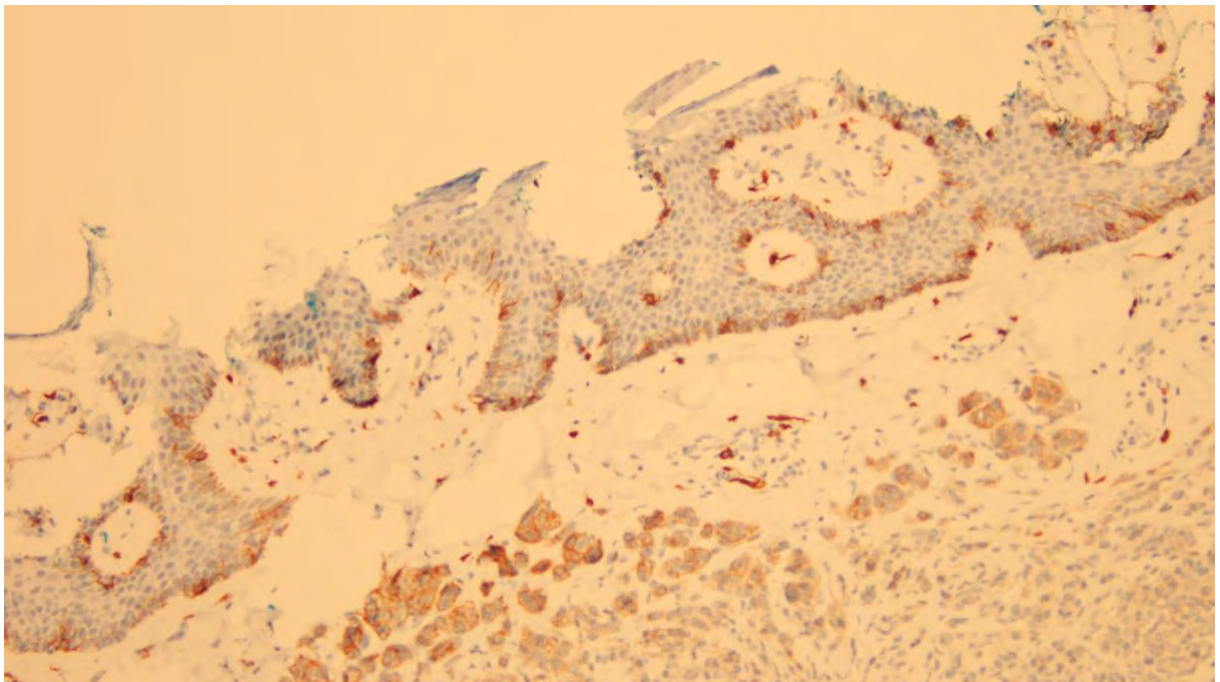


Figure 16 : Coupe histologique d'une résection cutanée du naevus du patient n°2 avec marquage des mastocytes avec un anticorps anti CD117 en immunohistochimie, grossissement x10. Les mastocytes marqués par le CD117 apparaissent en marron.

De multiples chirurgies ont été réalisées à visée fonctionnelle dans le but d'améliorer les mobilités, l'équilibre et de soulager le prurit. (**Figure 17**). Un suivi kinésithérapique a permis d'effectuer un travail sur les mobilités des membres inférieurs et de la région lombaire.

Après intervention chirurgicale, les zones résequées n'étaient plus prurigineuses. En revanche le prurit persistait sur les zones non résequées et de nombreux autres traitements ont été essayés afin de le contrôler :

- Des émoullients (préparation magistrale à base de glycérolé d'amidon), inefficaces
- Des patchs de lidocaïne, sans efficacité
- Des antihistaminiques, avec inefficacité de l'Hydroxyzine mais un effet bénéfique de la Mequitazine.
- Un traitement antidépresseur par Amitriptyline au long cours a permis de bien contrôler le prurit, en association à la Mequitazine.

Des traitements physiques ont également été mis en place tels que des massages et le port de vêtement de compression sur mesure, avec une bonne efficacité. Des douches filiformes et de la vacuothérapie ont permis de diminuer l'infiltration et des cures thermales ont eu un effet favorable sur le prurit. En revanche, le dispositif *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENSE) n'a pas eu d'efficacité et a été mal toléré.



Figure 17 : Patient n°2 à l'âge de 7 ans. On peut voir les cicatrices des résections chirurgicales du naevus sur la face postérieure du tronc et les faces postéro latérales des cuisses, qui avaient été réalisées avec usage d'expandeurs.

1.2.3 Patient n°3

Une jeune patiente de 6 mois a été reçue en consultation de dermatologie-chirurgie plastique dans le cadre d'un naevus congénital géant du dos, de la région périnéo-fessière, et étendu jusqu'à la racine de cuisse gauche. L'examen clinique mettait en évidence un aspect fortement infiltré du naevus en particulier sur le dos. L'aspect clinique de cette lésion a conduit au diagnostic de naevus congénital desmoplastique. Par la suite, les parents ont noté l'apparition d'un lymphoedème des organes génitaux externes prédominant sur la grande lèvre gauche et d'évolution fluctuante. On notait également à l'âge de 1 an des zones indurées dans le dos et sur la grande lèvre gauche (**Figure 18**).



Figure 18 : Patient n°3 à l'âge de 1 an. On observe un naevus congénital géant du dos et de la région périnéo fessière et on note un début de dépigmentation sur les régions fessières.

Une IRM cérébrale a montré de multiples hypersignaux T1 spontanés intra axiaux sus et sous tentoriels, évoquant une mélanose neuro cutanée. Sur l'IRM de contrôle réalisée un an plus tard (**Figure 19**) on pouvait observer des hyposignaux T1 lacunaires cérébelleux compatibles avec l'évolution radiologique classique de la mélanose neuro cutanée.

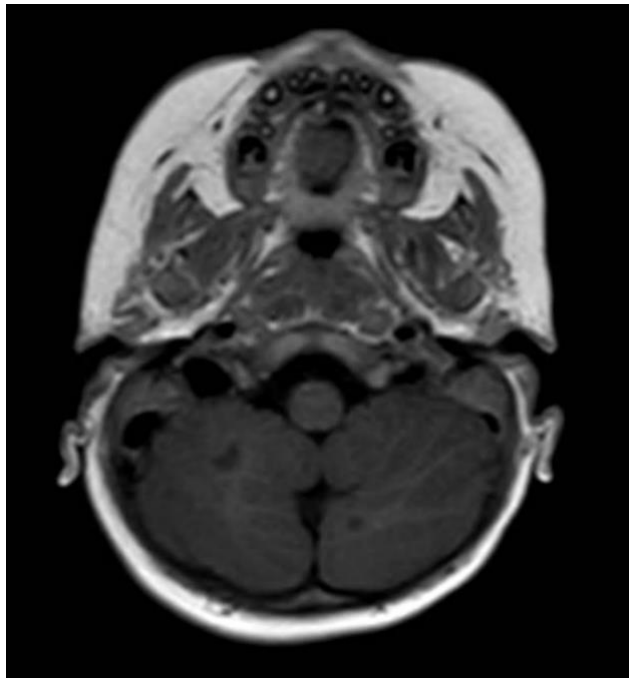


Figure 19 : IRM cérébrale du patient n°3 à l'âge de 15 mois : hyposignaux T1 cérébelleux lacunaires évoquant une mélanose neuro cutanée

Une IRM pelvienne (**Figure 20**) a également été réalisée à l'âge de 2 ans afin de documenter l'infiltration de la lésion et la répercussion sur les vaisseaux lymphatiques. Elle a mis en évidence des adénopathies d'allure réactionnelle probablement secondaires à l'irritation favorisée par le prurit.

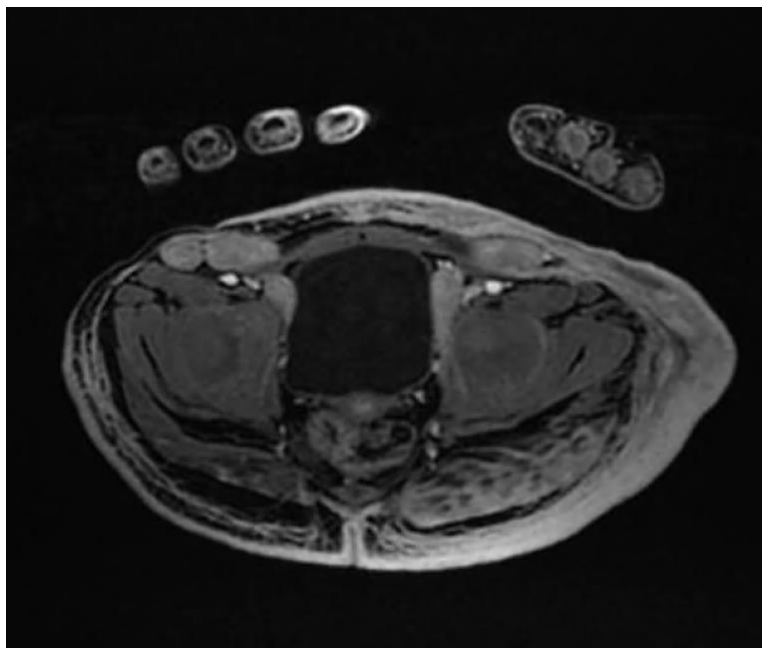


Figure 20 : IRM pelvienne du patient n°3 à l'âge de 2 ans retrouvant une infiltration sous cutanée du naevus congénital et une polyadénopathie réactionnelle

Le prurit a été amélioré par le drainage lymphatique réalisé par un kinésithérapeute, associé au port de vêtements de contention 20h/24 et à des séances de balnéothérapie. Les parents de la patiente n'ont pas souhaité la mise en place d'un traitement médicamenteux. L'évolution a été marquée par une dépigmentation et une diminution de l'infiltration (**Figure 19**), parallèlement à une régression du prurit.



Figure 21 : Patient n°3 à l'âge de 2 ans. On note une dépigmentation du naevus et
Une majoration du lymphoedème de la grande lèvre gauche

1.3 Objectif de l'étude

Le prurit constitue une complication invalidante de certains naevus congénitaux larges ou géants, pouvant être responsable d'une altération importante de la qualité de vie. Les trois cas du service de dermatologie du CHRU de Nancy décrits ci-dessus, nous ont interpellé du fait d'un prurit sévère et difficile à traiter. Le prurit est une complication rapportée dans les naevus congénitaux larges ou géants mais, à notre connaissance, ce symptôme n'a fait l'objet d'aucune étude dédiée.

L'objectif de cet article est de réaliser une revue de la littérature originale décrivant et identifiant les caractéristiques cliniques et histologiques des naevus congénitaux larges ou géants associés à un prurit, les éléments distinctifs et prédictifs de cette complication et les stratégies thérapeutiques existantes à ce jour.

II ARTICLE SCIENTIFIQUE

Pruritus in Giant Congenital Melanocytic Nevus: a systematic review

Manuscript words: 3325

Table: 2

Figure: 2

Cristol R (1) , Essemilaire A (1), Goffinet L (2), Bursztejn AC (1)

(1): Department of Dermatology, University hospital of Nancy, France

(2) Paediatric Burn Center, university hospital of Nancy, France

Corresponding author: Anne-Claire Bursztejn, MD, PhD, Dermato-Allergology department
Bâtiment Philippe Canton, CHRU de Nancy, 6, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy,
Tel : +33383157146, fax : +3383157011, email : ac.bursztejn@chru-nancy.fr

No funding source to disclose

No conflict of interest to declare

Abbreviations:

- **CMN:** Congenital Melanocytic Nevus
- **DHHN:** Desmoplastic Hairless Hypopigmented Nevus
- **GCMN:** Giant congenital Melanocytic Nevus
- **LCMN:** Large Congenital Melanocytic Nevus
- **L/GCMN:** Large/Giant Melanocytic Congenital Nevus
- **MRI :** Magnetic Resonance Imaging
- **NCM:** Neurocutaneous Melanocytosis
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Abstract

Background: Large or Giant congenital melanocytic nevus (L/GCMN) is a rare disease. Complications may occur as melanoma and neurocutaneous melanocytosis (NCM), which are the subject of recent studies and recommendations. It is often reported that pruritus may be a complication of L/GCMN but little data exist regarding this issue.

Objective: To describe and identify clinical and histological characteristics associated with pruritus in L/GCMN and the therapeutic approach of pruritus.

Methods: We performed a systematic review including PubMed, Google Scholar, Cochrane and Em Consulte databases from inception to November 30, 2022.

Results: 22 articles were selected, with a total of 24 patients with L/GCMN. Among these cases, 9 were Desmoplastic Hairless Hypopigmented Nevus (DHHN), which are known to cause pruritus. In only one patient, a melanoma occurred in a pruritic L/GCMN but the pruritus was present several years before the diagnosis of cancer. Five of the pruriginous L/GCMN were thick, with large skin folds, also called “cerebriform”. We did not identify any specific localization pattern for pruriginous L/GCMN. Regarding the treatment, no efficacy of topical treatment or antihistaminics was reported. Trametinib, a MEK inhibitor, was efficient in two cases with BRAF fusion mutation and Ondansetron was efficient in two other cases. Total excision allowed full clearance of pruritus.

Discussion: This is the first study focus on the pruritus in L/GCMN. It highlights that pruritus is rarely described, apart in the cases of DHHN. We did not identify specific localization pattern of pruriginous L/GCMN. The frequency of NCM is similar to literature data and there is no higher rate of malignant transformation. Pruritus can have an important effect on quality of life and lead to severe complications. Few treatments seem to be efficient, Ondansetron and Trametinib may be a solution in some cases.

Keywords: “large congenital melanocytic nevus”, “giant congenital melanocytic nevus”, “pruritus”, “itching”

Introduction

Large or Giant Congenital Melanocytic Nevus (L/GCMN) is a rare cutaneous lesion with an estimated incidence of approximately 1/20 000 newborn (1). In most cases it comes from of a postzygotic mutation in the MAPK pathway, which sets on the genes NRAS or BRAF (2). In 2013, Kregel *et al.* published a new classification of CMN size based on their maximal diameter: the categories included “small” (<1,5cm) “medium” (1,5 to 10cm), large (20cm to 40cm) and giant (>40cm in diameter) (3). L/GCMN are often the source of an important alteration of the quality of life, mostly because of their aesthetic impact and the associated psychosocial burden (4). Their most serious complications are progression to melanoma and neurocutaneous melanocytosis (NCM), a melanocytic proliferation in the central nervous system, associated with a CMN. NCM is a rare disease with less than 200 cases reported in 2013 but a radiological prevalence of 25% in patients with L/CMN (5,6). These two complications have been the subject of recent recommendations (7). Other features of the CMN include hypertrichosis, ulceration and satellite nevus (8).

It is often reported that CMN may be accompanied with symptoms such as pain or pruritus (7). However, little data is available about the pruritus in CMN, its prevalence, physiopathology, severity and management. In 2014, Salgado *et al.* showed that there is an increased number of mastocytes in tissues from biopsies or excision of CMN than in normal skin from control patient (9).

Regarding the management of CMN, treatment indication depends on the presence of serious complication (melanoma or NCM), but also on the psychosocial burden, or the presence of symptoms. It often includes surgery (partial or total excision, in some cases after tissue expansion or with skin grafting), dermabrasion, curetage or laser treatment. (10–12) It is also essential to evaluate the necessity of psychological care for the patient or their family. To date, there is no consensus regarding the management of patients with a pruriginous L/GCMN.

Our objective was to perform a systematic review in order to identify the clinical and histological characteristics associated with pruritus in L/GCMN and the management of this symptom.

Methods

We searched Pubmed, Cochrane, Em consulte and Google scholar databases from inception to November 30, 2022. We used the following keywords: (“giant congenital melanocytic nevus”, OR “large congenital melanocytic nevus” OR “congenital melanocytic nevus”) AND (“pruritus”, OR “itching”, OR “scratching”). Moreover, we used the Medical Subject Heading (MeSH), with the keywords “melanocytic nevus”[Mesh Terms] AND “pruritus”[Mesh Terms]. To extent the search to other languages, we also used the keywords “naevus congénital géant”, “Nevo melanocítico congénito gigante”, “prurit”, “prurito”.

We selected articles in English, French and Spanish. Eligible studies analyzed pruriginous giant congenital nevus. Studies found on google scholar but unavailable on the Pubmed database were excluded. We collected data about clinical characteristics of the L/GCMN (distribution pattern, presence or absence of hypertrichosis, satellite nevus), presence of complication such as melanoma or neurocutaneous melanocytosis, histological characteristics and the treatment used against the pruritus. Our systematic review complies with the preferred reporting items for systematic review and meta-analysis (PRISMA) reporting guidelines.

Distribution pattern of L/GCMN:

To define the localization of the L/GCMN, we used the “6B classification” which was defined by Da Silva *et al.* in 2017. (13) The authors sought to identify patterns of distribution of GCMN and propose a classification scheme. They described 6 repeatable patterns of distribution: “bolero”, “back”, “bathing trunk”, “breast/belly”, “body extremity” and “body”. This classification excluded the nevi located on the head because few giant congenital nevi in this location were found during the study. In our study, we included congenital nevus from 20 to more than 40cm, and some of them were localized on the head, hence we add a category “other” to the classification. The 6B classification is presented in **Figure 1**.

Other clinical characteristics

We also collected data about satellite nevus, hypertrichosis and the presence of large skin folds on the surface of the nevus, often called “cerebriform” in the literature (14,15).

Melanoma and neurocutaneous melanocytosis

We identified in the reports the presence of melanoma on the L/GCMN, which could be diagnosed by histologic analysis of a biopsy or the surgical specimen after excision of the L/GCMN. We also identified NCM cases, on a Magnetic Resonance Imaging (MRI) description or on the patient’s history. To assess the absence of NCM, we considered the results of the MRI of the central nervous system, when it was realized. Patient with normal MRI were

considered as free of NCM. Patients with no history of NCM and no MRI were considered as missing data.

Histological characteristics

When a biopsy was performed, we collected the histological characteristics of the congenital nevus with three criteria: dermal nevus, compound nevus, desmoplastic nevus. Desmoplastic hairless hypopigmented nevus (DHHN) was first described by Ruiz Maldonado *et al.* in 2002 (16). Due to the small number of cases described, there is no standard diagnostic criteria. We considered the congenital nevus as desmoplastic when the nevus presented clinical characteristics and dermal sclerosis/fibrosis or desmoplasia, or if the authors categorized the nevus as desmoplastic. We considered the cases without biopsy or no detailed histological results as missing data.

Therapeutic approach

We collected data regarding topical and systemic treatments used against pruritus but also treatments used in these L/GCMN which were not necessarily indicated by the pruritus such as surgical procedures.

Results

We identified a total of 246 studies in all the databases mentioned above. After the first screening, 41 articles were selected. Among these reports, 19 were excluded: because the nevus were not pruriginous, (n=12) , because a pruritus was described only after surgery of the L/GCMN (n=3), because they were not available on the Pubmed database (n=3) or because the nevus largest diameter was smaller than 20cm (n=1). At last, 22 articles were included (**Figure 2**). Among these articles, 20 were case reports and 2 were case series, with a total of 24 patients (11 boys and 13 girls) and 24 L/GCMN. (17). The results are presented in **Table 1**.

Distribution pattern of the L/GCMN

The most frequent distribution patterns in our study were “bathing trunk” (9/24=37%) and “back” (6/24=25%), followed by “bolero” (3/24=12%), “body extremity” (3/24=12%) and “body” (1/24=4%). We didn’t observe any GCMN distributed as “breast/belly”. 2 LCMN were located on the scalp and categorized as “other”.

Other clinical characteristics

Only one CMN was ulcerated (18). This LCMN had a bathing trunk distribution. The ulceration took place in the right lateral trunk and inguinal fold of the newborn patient. It resolved in a few weeks after application of topical mupirocin. The histological analysis of the LCMN was in favor of a desmoplastic hairless hypopigmented nevus. After disappearance of the ulceration, pruritus persisted.

Among the 24 cases, we identified satellite nevi in 12/22 patients (54%) and hypertrichosis in 9/23 patients (39%).

We categorized 5 of these nevi as “cerebriform”. Tønseth *et al.* (19) presented the case of a GCMN of the back with important thickness and severe itching that was relieved after total excision and skin transplantation after coverage with integra dermal regeneration template. Raufi *et al.* (20) described a GCMN of the back with large skin folds, dryness and a pruritus that motivated the consultation in dermatology. The patient was prescribed emollients and sunscreen but was lost to follow up. Endomba *et al.* (21) also present a patient with a cerebriform GCMN of the back, accompanied with severe itching. The surface of the nevus was rough and presented excoriations. Mohaghegh *et al.* (22) presented a LCMN of the scalp initially flat and asymptomatic which had become nodular and cerebriform over the years. Intense itching appeared after these modifications. Finally, Cullom *et al.* (23) presented the case of a blue LCMN presenting as *cutis verticis gyrata*, accompanied with itching. The patient underwent total excision of the LCMN.

Meyerson phenomenon

In two cases, pruritus appeared in the context of a “Meyerson Phenomenon”, with eczematous reaction.(24) The first case was a LCMN of the left upper extremity with an eczematous reaction which appeared at 9 months of age, improved by 1% mometasone furoate and followed by a decrease in pigmentation. Biopsy showed a dermal CMN. The second case was a LCMN of the right ankle and calf. Histologic analysis also showed a dermal CMN and a slight hypopigmentation was noticed after months of evolution. In that case, pruritus was not relieved by topical corticosteroids.

Urticarial rash

In one case, a “urticarial rash” was evoked, with little clinical description (17). This atypical GCMN had a bathing trunk distribution and was associated with epidermal cysts at its surface. The GCMN was complicated by multiple episodes of pain, fever and urticarial rashes. A biopsy showed a normal distribution of mastocytes. A MRI of the lower pelvis revealed a vascular malformation under this GCMN. Molecular analysis showed a somatic activating mutation in BRAF.

Histological characteristics

According to our compiled data, histologic analysis of L/GCMN was performed in 16 patients. Tissues analyzed were 4 surgical samples and 14 biopsies (2 patients had both biopsy and surgical excision). The first indication of the biopsies was to eliminate malignancy in a thickened or more pigmented zone of the L/GCMN.

The melanocytic proliferation was limited to the dermis in 9 patients (56%) and was junctional and dermal in 7 cases (43%). A subcutaneous extension was observed in 4 patients (25%) and the nevus cell nests were limited to the dermo epidermal interface in only one case. This nevus was desmoplastic and the dermis showed signs of fibrosis. In 9 cases (56%), histological findings, in association with clinical description, were in favor of a desmoplastic giant congenital melanocytic nevus.

Neurocutaneous melanocytosis

A central nervous system MRI was realized if patients had experimented seizure or other neurological symptoms, or if there were risk factors for neurocutaneous melanocytosis (localization on the back or high number of satellite naevi). The MRI was realized in 13 patients and 3 (23%) were diagnosed with neurocutaneous melanocytosis.

Melanoma

Among our 24 cases of pruritic L/GCMN, melanoma was diagnosed in only one case (25). Pruritus was described several years before tumor development and had been controlled after

treatment by Ondansetron. The authors did not describe any other sign of malignant transformation in this case. In another case, after excision of a suspect nodule and histopathological analysis, there was a doubt between atypical proliferative nodule and transformation to melanoma (26).

Treatment

Management of pruritus or other symptoms of L/GCMN was reported in 20 articles. First line antipruritic measures were poorly described. In two cases moisturizers were used, without efficacy. Dermocorticoids were used in the two patients with Meyerson phenomenon (24) and were effective in one case. Several systemic treatments were used, without success: antihistaminic drugs (n=5), neuroleptic and antidepressant drugs (n=2), antiepileptic drugs (n=1). Interestingly, pruritus was controlled with Ondansetron in two cases. First, Feng *et al.* (27) described in 2005 the case of a 3 years old girl with a bathing trunk GCMN and intractable pruritus which was complicated by life threatening blood loss. Moisturizers, multiple antihistaminics and doxepin were inefficient. Six weeks after initiation of Ondansetron (0.6 mg orally twice daily), the pruritus was significantly improved. A similar case was described in 2006 by Frigon *et al.* (25) who used Ondansetron at a different posology (3.2 mg orally 3 times a day) against the pruritus induced by their patient GCMN which didn't respond to antihistaminics, neuroleptics and antidepressant. The treatment permitted to control the pruritus and was still efficient after 6 months. A second treatment, Trametinib appeared to be efficient on the pruritus in two cases. In 2019, Mir *et al.* reported the first case of giant congenital melanocytic nevus treated with Trametinib (28). The treatment permitted the weaning of all antipruritic in a month. The authors also reported improvement in size, texture and thickness of the GCMN, and diminution of the muscular invasion. Based on this observation, Molho-Pessach *et al.* (26) reported the case of a giant congenital nevus with intractable pruritus that was improved two weeks after initiation of Trametinib. In these two cases, GCMN presented with BRAF fusion mutations. Regarding surgical treatment, 9 patients had undergone partial or total excision of their L/GCMN. In 2 cases, pruritus disappeared after total excision (29,30). In 6 cases, no information about pruritus after surgery was detailed. In one case, partial excision was performed and pruritus persisted (26). Only one patient had dermabrasion but was lost to follow up, hence we have no information on the efficacy of this technique on his pruritus (20).

Discussion

In this systematic review of pruritus in L/GCMN, we identify 24 cases of pruritic L/GCMN. There were slightly more girls than boys (1,18:1) which is coherent with previous studies about giant congenital melanocytic nevus, pruriginous or not. In a literature review, Vianna *et al.* observed sex ratios for giant congenital melanocytic nevus ranging from 1.17:1 to 1.46:1 (31). We didn't identify a specific localization of these pruritic nevus. The frequency of the different patterns observed in our study matched with those observed by Da Silva *et al.* in 2017.

One atypical LGCMN presented recurrent urticarial rashes (17). The association of this nevus with vascular malformation and epidermal cysts may have contributed to the pathophysiology of these rashes. Two cases of our study presented pruritus associated with a "Meyerson phenomenon" a rare eczematous reaction of the nevus and its periphery, initially described on acquired nevi (32).

We found a 54% prevalence of satellite nevi, coherent with the literature data (33,34). Regarding hypertrichosis, we identified this feature in 39% of our patients, which is less than in the literature (34). The large proportion of DHHN in our study, which are by definition hairless, may explain this difference.

We can notice that 5 of these nevi are cerebriiform (19-23), with important thickness and large skin folds. These naevi are all located on the back or on the scalp. We can assume that these features in this location increase dryness and friction and may play a role in pruritus.

The histologic analysis of these L/GCMN show that a lot of them are desmoplastic. DHHN are known to be pruritic. In 2007, Hernandez Martin *et al.* (18) reviewed 8 cases of DHHN and 5 of them were itchy. These nevi are largely overrepresented in our study, since only 19 cases of DHHN of all size were reported in the literature in November 2022. These cases are described in **Table 2**, with 10 of them being described as pruritic. The mechanism of pruritus in this specific kind of lesion is unknown. We can assume there is a link with their important infiltration. One argument that support this hypothesis is that most of the cases of pruritic L/GCMN in our study presented a dermal localization and five of them a subcutaneous extension. These features are known to be characteristics of congenital melanocytic nevus, contrary to acquired melanocytic nevus (8). Another cause of pruritus in DHHN may be the absence of adnexal structure. Some authors already suggested the lack of development of eccrine and sebaceous glands as a cause of pruritus in L/GCMN (35).

Regarding the treatments, two of them showed efficacy on the pruritus: Ondansetron (25,27) and Trametinib (26,28). Ondansetron is serotonin antagonist which is used as an antiemetic drug, especially in post chemotherapy and post operative nausea and vomiting. Serotonin is one

of the mediators implied in the physiopathology of pruritus and Ondansetron has been used for years in uremic pruritus of the hemodialyzed patient, with uncertain efficacy (36). More recently, a meta-analysis of randomized controlled trials showed efficacy of Ondansetron to prevent neuraxial morphine induced pruritus (37). In the two cases of our study, due to the efficacy of Ondansetron, the authors evoked a serotonin related mechanism for the pruritus in L/GCMN. Trametinib is an anti MEK used in the treatment of melanoma for years. It targets the MAPK pathway and is efficient in association with BRAF inhibitors in melanoma with BRAF V600E mutation and has also been used in other neoplasms (38). In 2014, Küsters-Vandeveldel *et al.* (39) initiated Trametinib on compassionate use in a case of NCM with a NRAS mutation but the patient died a few days later of brain compression. In our study it improved the pruritus in two cases of GCMN with BRAF fusion mutations.

Antihistaminic drugs were largely used but no author describes significant efficacy. In most of the cases, the authors did not report information regarding topical treatment. Hence we couldn't evaluate the efficacy of these therapeutics.

Surgical excision was a curative treatment for two patients in our study (29,30). In most of the other cases, authors did not indicate the efficacy on this procedure on the pruritus.

Considering the most serious complications of large of giant CMN: it is commonly said that pruritus can be a sign of melanoma transformation in congenital melanocytic nevus (40). In our study we identified only one case of melanoma in pruritic giant congenital nevus (25). It is therefore important to know pruritus may be present without any malignant transformation in most of the cases. Regarding NCM, we identified 3 cases (25,28,29) in our study (12,5% of all the cases and 23% of the cases which had a central nervous system MRI). Hence this proportion match the data from the literature. A certain number of our cases presented satellite naevi or were located in the back which are the main risk factors to NCM. Some authors already suggested links between NCM and features of L/GCMN. In 2009, Lovett *et al.* (5) reported eczematous changes analogous to Meyerson's phenomenon in 3 cases of NCM.

The main strength of our study is that it is the first review which specifically targets pruritus in L/GCMN. Moreover, we used a rigorous method and made an extensive data assessment.

The main limitations of this study are the small number of patients and missing data.

Pruritus is a known complication of L/GCMN and there are many publications about L/GCMN but few articles discussing this issue or reporting cases exist in the literature. In order to find the cases for our study, we had to extend our research and use Google Scholar. The pertinence of this web search engine to make a systematic review is debated. Most authors consider it insufficient alone to perform a systematic review but it can be used as a complementary source

(41,42). This is the reason why, among articles found on Google Scholar, we only included those who were also available on the Pubmed database.

Our study is the first to focus on pruritus in L/GCMN. To our knowledge, there is no study about pruritus in acquired melanocytic nevus either. We searched the literature on this topic and only found cases report of acquired nevus with Meyerson phenomenon, that was initially described on acquired melanocytic nevus (32).

Conclusion

This study is, to our knowledge, the first to present clinical and histological characteristics associated with pruritus in L/GCMN. Although pruritus is a known complication of this disease, it has rarely been reported in clinical cases, probably because it is not the first concern of the patient nor the most serious complication. However, this study shows that pruritus impairs quality of life, and even in some cases, can lead to severe complications.

We did not identify any specific distribution pattern of these naevi. Multiple cases in our study were thick with large skin folds, also called “cerebriform”. Histologic analysis showed a lot of pruritic L/GCMN are desmoplastic hairless hypopigmented nevi (DHHN). Although pruritus is said to be a sign of malignant evolution, there was only one melanoma in our study. We did not observe a high rate of NCM in our cases either.

No standardized therapeutic management exist for pruritus L/GCMN. Topical treatment and antihistaminic drugs seem ineffective, but two treatments appear promising: Ondansetron and Trametinib. Surgical total excision, when possible, seem efficient.

Further studies are needed to determine the pathophysiology of pruritus L/GCMN, efficacy of first line treatment such as moisturizers and risks and benefits of Ondansetron and Trametinib.

References

1. Castilla EE, Dutra MDG, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol.* 1981;104(3):307-15.
2. Martins da Silva V, Martinez-Barrios E, Tell-Martí G, Dabad M, Carrera C, Aguilera P, et al. Genetic Abnormalities in Large to Giant Congenital Nevi: Beyond NRAS Mutations. *J Invest Dermatol.* 2019;139(4):900-8.
3. Kregel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):441-51.
4. Lellig E, Goffinet L, Kabuth B, Schmutz JL, Bursztejn AC. Qualité de vie des patients présentant un naevus congénital : revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC.* 2021;1(8):A301.
5. Lovett A, Maari C, Decarie JC, Marcoux D, McCuaig C, Hatami A, et al. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: One pediatric center's experience. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(5):766-74.
6. Flores-Sarnat L. Neurocutaneous melanocytosis. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2013. p. 369-88.
7. Jahnke MN, O'Haver J, Gupta D, Hawryluk EB, Finelt N, Kruse L, et al. Care of Congenital Melanocytic Nevi in Newborns and Infants: Review and Management Recommendations. *Pediatrics.* 2021;148(6):e2021051536.
8. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):197-203.
9. Salgado CM, Silver RB, Bauer BS, Basu D, Schmitt L, Khakoo Y, et al. Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2014;17(3):198-203.
10. Eggen CAM, Lommerts JE, van Zuuren EJ, Limpens J, Pasmans SGMA, Wolkerstorfer A. Laser treatment of congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):369-83.
11. Cousin-Verhoest S, Heusse JL, Verhoest G, Aillet S, Watier E. Exérèse des nævus congénitaux géants : jusqu'ou aller avec la chirurgie? *Ann Chir Plast Esthét.* 2012;57(2):177-82.
12. Gatibelza ME, Denis D, Bardot J, Casanova D, Degardin N. Place actuelle du curetage dans la prise en charge des nævi géants congénitaux : à propos de 29 cas. *Ann Chir Plast Esthét.* 2013;58(3):228-34.

13. Martins da Silva VP, Marghoob A, Pigem R, Carrera C, Aguilera P, Puig-Butillé JA, et al. Patterns of distribution of giant congenital melanocytic nevi (GCMN): The 6B rule. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):689-94.
14. Moehrle M, Lischner S, Dunsche A, Breuninger H, Hauschild A. Cerebriform Giant Melanocytic Nevus of the Scalp: Report of Two Cases with Different Surgical Approaches. *Dermatol Surg.* 2002;28(1):75-9.
15. Quaedvlieg PJF, Frank J, Vermeulen AHM, Toonstra J, van Neer FJMA. Giant Ceribriform Intradermal Nevus on the Back of a Newborn. *Pediatr Dermatol.* janv 2008;25(1):43-6.
16. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias L, Ridaura-Sanz C, DurAn-McKinster C, Del Mar Saez De Ocariz Gutierrez M, Tamayo-Sanchez L. Desmoplastic hairless hypopigmented naevus: a variant of giant congenital melanocytic naevus. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1253-7.
17. Etchevers HC, Rose C, Kahle B, Vorbringer H, Fina F, Heux P, et al. Giant congenital melanocytic nevus with vascular malformation and epidermal cysts associated with a somatic activating mutation in *BRAF*. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(3):437-41.
18. Hernandez-Martin A, Torrelo A, Echevarria C, Contreras F. Ulcerated sclerotic giant congenital melanocytic naevus: case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(5):529-32.
19. Tønseth K, al. Extraordinary Large Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated with Integra Dermal Regeneration Template. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;
20. Raufi N, Nemat A. Giant congenital melanocytic nevus in an Afghan child. *Clin Case Rep.* 2022
21. Endomba F, al. Giant congenital melanocytic nevus in a Cameroonian child: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;
22. Mohaghegh F, Asilian A, Nabavinejad S, Rezaei M. Giant cerebriform melanocytic nevus of the scalp: A case report. *Clin Case Rep.* 2021 5;9(5):e03807.
23. Cullom ME, Fraga GR, Reeves AR, Bhavsar D, Andrews BT. Giant Congenital Blue Nevus Presenting as Cutis Verticis Gyrata: A Case Report and Review of the Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2021;130(12):1407-11.
24. Rolland S, Kokta V, Marcoux D. Meyerson Phenomenon in Children: Observation in Five Cases of Congenital Melanocytic Nevi. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(3):292-7.
25. Frigon C, Desparmet J. Ondansetron Treatment in a Child Presenting with Chronic Intractable Pruritus. *Pain Res Manag.* 2006;11(4):245-7.
26. Molho-Pessach V, Hartshtark S, Merims S, Lotem M, Caplan N, Alfassi H, et al. Giant congenital melanocytic naevus with a novel *CUX1 – BRAF* fusion mutation treated with trametinib. *Br J Dermatol.* 2022;bjd.21851.

27. Feng J, Sethi A, Reyes-Múgica M, Antaya R. Life-threatening blood loss from scratching provoked by pruritus in the bulky perineal nevocytoma variant of giant congenital melanocytic nevus in a child. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):S139-42.
28. Mir A, Agim NG, Kane AA, Josephs SC, Park JY, Ludwig K. Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. *Pediatrics.* 1 mars 2019;143(3):e20182469.
29. Earle SA, Marshall DM. Management of Giant Congenital Nevi With Artificial Skin Substitutes in Children: *J Craniofac Surg.* 2005;16(5):904-7.
30. Su JJ, Chang DK, Mailey B, Gosman A. Treatment of a Giant Congenital Melanocytic Nevus in the Adult: Review of the Current Management of Giant Congenital Melanocytic Nevus. *Ann Plast Surg.* 2015;74(Supplement 1):S57-61.
31. Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol.* déc 2013;88(6):863-78.
32. Meyerson LB. A Peculiar Papulosquamous Eruption Involving Pigmented Nevi. *Arch Dermatol.* 1971;103(5):510.
33. Yun SJ, Kwon OS, Han JH, Kweon SS, Lee MW, Lee DY, et al. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study: Characteristics and risk of melanoma development from GCMN in Korea. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):115-23.
34. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):143-50.
35. Slutsky JB, Barr JM, Femia AN, Marghoob AA. Large Congenital Melanocytic Nevi: Associated Risks and Management Considerations. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(2):79-84.
36. To THM, Clark K, Lam L, Shelby-James T, Currow DC. The Role of Ondansetron in the Management of Cholestatic or Uremic Pruritus—A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(5):725-30.
37. Wang W, Zhou L, Sun L. Ondansetron for neuraxial morphine-induced pruritus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):383-93.
38. Lian T, Li C, Wang H. Trametinib in the treatment of multiple malignancies harboring MEK1 mutations. *Cancer Treat Rev.* 2019;81:101907.
39. Küsters-Vandeveldel HV, Willemsen AE, Groenen PJ, Küsters B, Lammens M, Wesseling P, et al. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2(1):41.
40. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC., Jr. Melanoma in children. *N Engl J Med.* 1995;332(10):656–662;

41. Gusenbauer M, Haddaway NR. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Res Synth Methods*. 2020;11(2):181-217.
42. Bramer WM, Giustini D, Kramer BM, Anderson P. The comparative recall of Google Scholar versus PubMed in identical searches for biomedical systematic reviews: a review of searches used in systematic reviews. *Syst Rev*. 2013;2(1):115.
43. Nagarathinam S, Baalann K. Nevus pigmentosus et pilosus. *Pan Afr Med J*. 2021 Oct 18;40:107
44. Martín JM, Jordá E, Monteagudo C, Alonso V, Villalón G, Ramón D. Desmoplastic giant congenital nevus with progressive depigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):S10-4.
45. Hogan DJ, Murphy F, Bremner RM. Spontaneous Resolution of a Giant Congenital Melanocytic Nevus. *Pediatr Dermatol*. 1988;5(3):170-2.
46. Martín-Carrasco P, Bernabeu-Wittel J, Dominguez-Cruz J, Zulueta Dorado T, Conejo-Mir Sanchez J. “Sky Full of Stars” Pattern: Dermoscopic Findings in a Desmoplastic Giant Congenital Melanocytic Nevus. *Pediatr Dermatol*. 2017 ;34(3):e142-3.
47. Bursztejn AC, Goffinet L, Mitcov M, Cribier B, Lipsker D. Un caleçon engageant. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2016;143(12):S298-9.
48. Boente M del C, Asial RA. Desmoplastic hairless hypopigmented nevus (DHHN). A distinct variant of giant melanocytic nevus. *Eur J Dermatol EJD*. 2005;15(6):451-3.
49. Sharma MK, Kumar N, Babu VS, Tiwari VK. Use of Preexpanded Forehead and Neck Skin in Case of Giant Facial Hairy Naevus: Planning and Technique. *Indian J Plast Surg*. 2021;54(02):221-4.
50. Pattee SF, Hansen RC, Bangert JL, Joganic EF. Giant Congenital Nevus with Progressive Sclerodermoid Reaction in a Newborn. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(4):320-4.
51. Clinicopathological Cases: Summaries of Papers. *Br J Dermatol*. 2005;153(s1):13-9.
52. Hassab-El-Naby HM, Sadek A, Amer HA, Esmat MM. Desmoplastic hairless hypopigmented nevus. *Cutis*. 2016;98(3):E1-3.
53. Werner B, Carvalho VO, Nacif SB, Abbage KT, da Silva Freitas R, Colpo PG. Desmoplastic Hypopigmented Hairless Nevus: A Variant with Progressive Depigmentation, Induration, and Overgrowth: Desmoplastic Large Congenital Nevus. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(3):336-40.
54. Bracaglia R, Tambasco D, Pennacchia I, D’Ettorre M, Gentileschi S, Arena V, et al. Diagnostic challenge of a proliferative nodule in a desmoplastic hairless hypopigmented nevus. *Eur J Dermatol*. 2012;22(5):714-5.

55. Wong EKW, Mahmood MN, Salopek TG. Spontaneous Regression of a Congenital Melanocytic Nevus by Sclerosis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(6):e368-71.
56. Patsatsi A, Kokolios M, Pikou O, Lambropoulos V, Efstratiou I, Sotiriadis D. Sclerotic Regressing Large Congenital Nevus. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(6):e366-7.

Figures and tables :

List of Figures:

- **Figure 1 :** The 6B Classification proposed by Da Silva *et al.* in 2017
- **Figure 2:** Flow chart

List of tables

- **Table 1 :** Characteristics, serious complications and management of CMN.
- **Table 2:** Published cases of DHHN in 2022

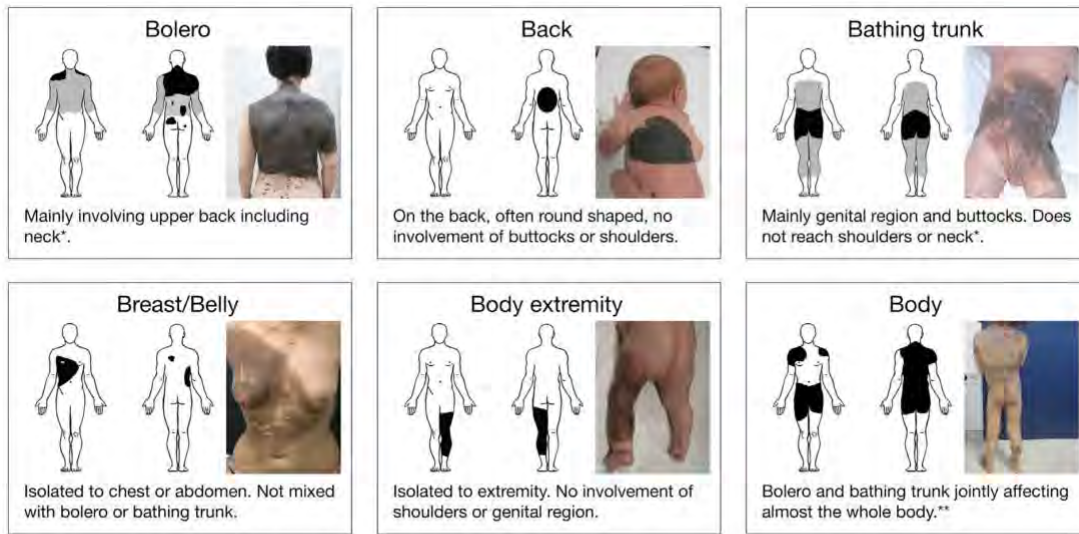


Fig 2. The 6B classification for giant congenital melanocytic nevi: definitions and clinical examples of the 6 patterns of distribution. *Gray area represents the extension variation that the nevi may present. **Satellite lesions—even the large ones—should be disregarded when classifying the body pattern.

Figure 1: The 6B Classification proposed by Da Silva *et al.* in 2017

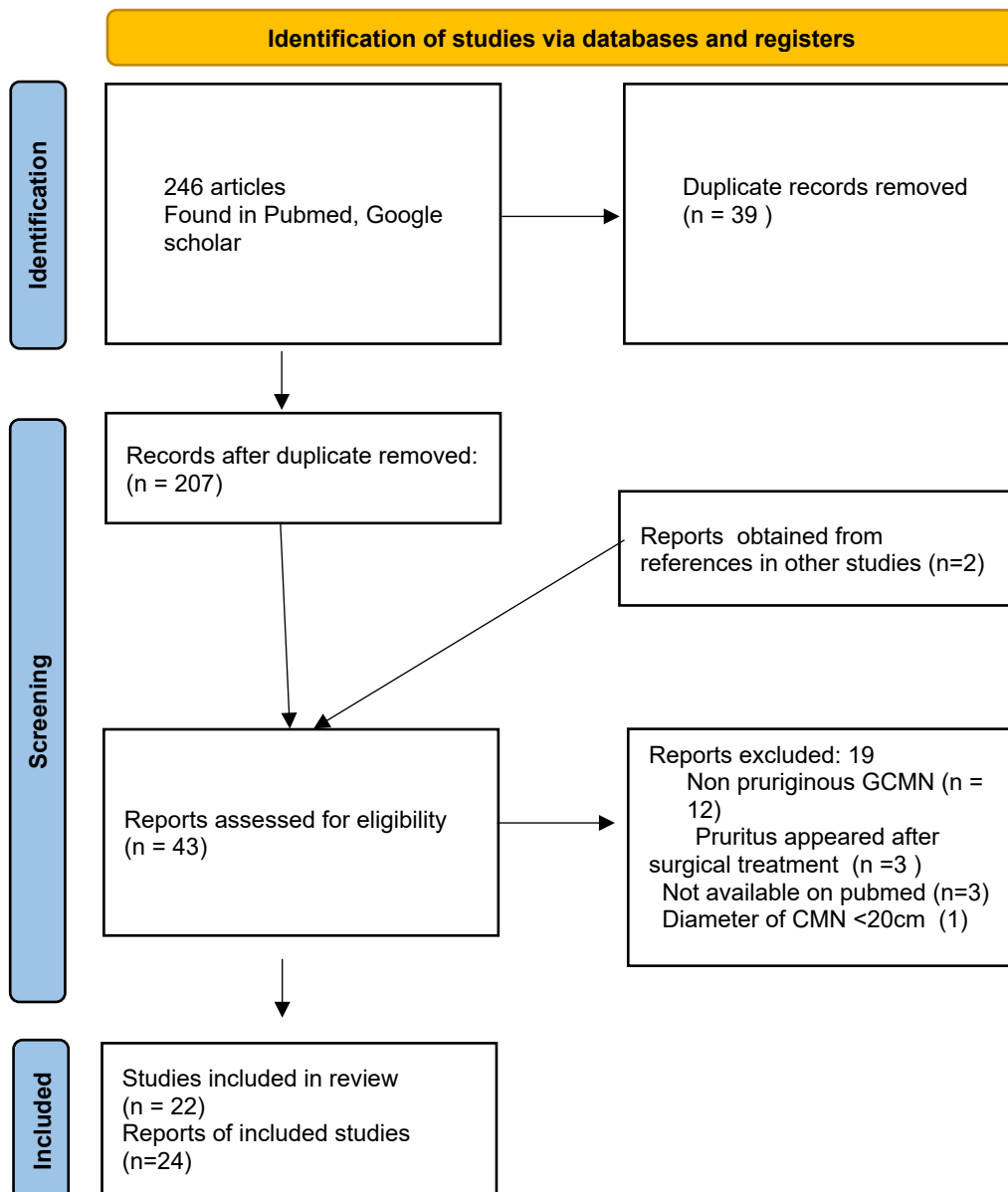


Figure 2: Flow chart

Table 1: Characteristics, serious complications and management of CMN in our study. Missing data are in grey.

	Localisation	Clinical features	Histological characteristics	Melanoma/NCM	Treatment
Feng <i>et al.</i> (27)	Bathing trunk	Hypertrichosis	Dermal nevus with subcutaneous extension		Moisturizers, Antihistaminics, antidepressants, Ondansetron
Frigon <i>et al.</i> (25)	Bathing trunk	Satellite naevi		Melanoma and NCM	Antihistaminics, neuroleptics, antidepressants, Ondansetron
Mir <i>et al.</i> (28)	Body	Hypertrichosis, satellite naevi	Dermal nevus with subcutaneous extension	NCM	Antihistaminics, antiepileptics, Trametinib
Nagarathinam <i>et al.</i> (43)	Bolero	Hypertrichosis			Dermabrasion
Martín <i>et al.</i> (44)	Bathing trunk	No hypertrichosis	Dermal nevus with subcutaneous extension, desmoplastic		
Ruiz Maldonado <i>et al.</i> : case 1 (16)	Back	No hypertrichosis	Dermal nevus, desmoplastic		Moisturizers, antihistaminics
Ruiz Maldonado <i>et al.</i> : case 2 (16)	Back	Satellite naevi	Junctional nevus, desmoplastic		
Earle <i>et al.</i> (29)	Back	Satellite naevi		NCM	Surgical excision
Hogan <i>et al.</i> (45)	Bolero	No hypertrichosis	Compound naevus, desmoplastic		
Tønseth <i>et al.</i> (19)	Bolero	Cerebriform naevus with hypertrichosis and satellite naevi			Surgical excision
Martín-Carrasco <i>et al.</i> (46)	Body extremity	No hypertrichosis	Dermal nevus, desmoplastic		
Raufi <i>et al.</i> (20)	Back	Cerebriform naevus with Hypertrichosis, satellite naevi			Moisturizers
Endomba <i>et al.</i> (21)	Back	Cerebriform naevus			Surgical excision
Molho-Pessach <i>et al.</i> (26)	Bathing trunk	Satellite naevi, hypertrichosis			Trametinib, surgical excision
Mohaghegh <i>et al.</i> (22)	Other (scalp)	Cerebriform naevus with satellite naevi	Compound naevus		Surgical excision
Bursztejn <i>et al.</i> (47)	Bathing trunk	No hypertrichosis	Compound naevus, desmoplastic		Antihistaminics

Su <i>et al.</i> (30)	Back	Satellite naevi	Compound naevus, desmoplastic		Surgical excision
Etchevers <i>et al.</i> (17)	Bathing trunk	No hypertrichosis	Compound naevus		Surgical excision
Rolland <i>et al.</i> : case 1 (24)	Body extremity	Hypertrichosis	Dermal naevus		Dermocorticoids
Rolland <i>et al.</i> : case 2 (24)	Body extremity	Hypertrichosis	Dermal naevus		Dermocorticoids
Hernandez-Martin <i>et al.</i> (18)	Bathing trunk	Ulceration, satellite naevi	Compound naevus with subcutaneous extension, desmoplastic		Antihistaminics
Cullom <i>et al.</i> (23)	Other (scalp)	Cerebriform naevs with satellite naevi	Dermal nevus with subcutaneous extension		Surgical excision
Boente <i>et al.</i> (48)	Back	No hypertrichosis	Compound naevus, desmoplastic		
Sharma <i>et al.</i> (49)	Back	Hypertrichosis			Surgical excision

Table 2: Published cases of DHHN in 2022, distribution pattern, presence or absence and characteristics of pruritus and evolution

DHHN case	Distribution pattern	Pruritus	Evolution
Hogan <i>et al.</i> (45)	Bolero	Yes	Spontaneous resolution of pigmentation, persistence of induration and pruritus
Patee <i>et al.</i> (50)	Breast/Belly	No	Excision of pigmented area, spontaneous resolution of induration in non-excised area
Ruiz Maldonado <i>et al.</i> (16)	Back	Progressively pruritic	Induration, loss of pigmentation
Ruiz Maldonado <i>et al.</i> (14)	Back	Yes	Spontaneous depigmentation and resolution of induration
Ruiz Maldonado <i>et al.</i> (14)	Bathing trunk	No	Depigmentation, persistence of induration
Ruiz Maldonado <i>et al.</i> (14)	Other (scalp)	No	Surgical excision
Hernandez Martin <i>et al.</i> (18)	Bathing trunk	Intense pruritus at the age of five	Spontaneous depigmentation and resolution of infiltration
Bushby <i>et al.</i> (51)	Back	No	Spontaneous depigmentation
Martin <i>et al.</i> (44)	Bathing trunk	Intense pruritus	Loss of pigmentation, regression of induration
Martin Carrasco <i>et al.</i> (46)	Body extremity	Yes	Induration, loss of pigmentation
Boente <i>et al.</i> (48)	Back	Intense and constant pruritus	Loss of pigmentation and induration
Hassab <i>et al.</i> (52)	Bathing trunk	No	Loss of pigmentation
Hassab <i>et al.</i> (52)	Back	No	Induration, loss of pigmentation
Bursztejn <i>et al.</i> (47)	Bathing trunk	Yes	Persistence of pigmentation and induration
Werner <i>et al.</i> (53)	Other (Face)	Yes	Surgical excision
Su <i>et al.</i> (30)	Back	Yes	Surgical excision
Bracalgia <i>et al.</i> (54)	Other (scalp)	No	Unchanged aspect at 1 year of follow up
Wong <i>et al.</i> (55)	Body extremity	No	Loss of pigmentation, persistence of induration
Patsatsi <i>et al.</i> (56)	Breast/Belly	No	Loss of pigmentation, persistence of induration

III CONCLUSION

L'objectif de cette revue systématique de la littérature était d'identifier les caractéristiques du prurit accompagnant certains naevus congénitaux larges ou géants et de préciser les traitements utilisés. Il s'agit d'un travail original car il n'existe pas d'étude à grande échelle sur ce sujet dans la littérature, mais seulement des observations de cas isolés ou des séries de cas. Cette étude descriptive a permis de colliger 24 patients, ce qui est peu par rapport au nombre de cas rapportés de naevus congénitaux larges ou géants. Ceci peut s'expliquer par le fait que le prurit n'est pas considéré comme une complication sévère et qu'il n'est probablement pas systématiquement recherché. Cependant, notre étude a montré que ce symptôme en apparence bénin, pouvait altérer fortement la qualité de vie et même être responsable de complications graves telles que des hémorragies. Ainsi, il semble important d'interroger spécifiquement les patients et de rechercher un prurit invalidant lié à leur naevus congénital large ou géant.

La physiopathologie du prurit dans les naevus congénitaux larges ou géants est encore inconnue. Plusieurs analyses histologiques de naevus congénitaux géants ont mis en évidence une augmentation du nombre de mastocytes par rapport aux sujets sains. Cependant, les antihistaminiques restent peu efficaces et d'autres auteurs ont évoqué le possible rôle de la sérotonine. En effet, l'Ondansetron, un antagoniste sérotoninergique, a été décrit comme efficace dans deux cas de naevus congénitaux géants prurigineux, ce qui constitue un argument en faveur de ce mécanisme. Certains auteurs évoquent également l'absence d'annexes telles que les poils et/ou les glandes sudorales comme facteur pouvant occasionner un prurit.

Dans le cas des naevus congénitaux desmoplastiques, le prurit est très fréquemment présent et invalidant. Ces naevus sont caractérisés cliniquement par une importante infiltration, qui peut

s'étendre jusqu'au tissu sous cutané sur les prélèvements histologiques. Cette infiltration peut expliquer le prurit, ainsi que l'absence d'annexes qui caractérise également ces naevus (en anglais : *Desmoplastic Hairless Hypopigmented Nevus*).

Un autre type de naevus a été fréquemment décrit dans notre étude : des naevus épais présentant de larges plis, qualifiés de « cérébriformes ». Par analogie avec les naevus congénitaux desmoplastiques, nous pouvons supposer que l'épaisseur de ces naevus a un lien avec leur caractère prurigineux.

Notre travail n'a pas permis d'identifier de localisation particulière associée au prurit. Ainsi, il semble que la distribution des naevus congénitaux larges ou géants n'influe pas sur la survenue d'un prurit.

Bien que le prurit soit classiquement décrit comme un signe en faveur d'une évolution maligne, un seul des cas étudiés s'est compliqué de mélanome. Ainsi, il nous semble important de préciser que le prurit peut être présent indépendamment du risque de transformation maligne. De plus, des études récentes ont montré que le risque de transformation mélanomateuse des naevus congénitaux avait été largement surévalué par le passé. Concernant la mélanose neuro cutanée, notre étude a mis en évidence une prévalence radiologique de 23% de lésions du système nerveux central chez les patients porteurs de naevus congénitaux larges ou géants prurigineux. Cette prévalence est similaire à celles observées lors de précédentes études sur les naevus congénitaux géants, prurigineux ou non.

Notre travail a montré que la prise en charge thérapeutique du prurit chez ces patients reste mal codifiée. Il existe un important manque de données, notamment concernant l'usage et

l'efficacité des émoullients. Il paraît pertinent de les utiliser, notamment dans le cas de naevus congénitaux desmoplastiques, pour lesquels l'absence d'annexe accentue la xérose.

Deux traitements médicamenteux ont montré une efficacité sur le prurit : l'Ondansetron, un antagoniste sérotoninergique et le Trametinib, un inhibiteur de MEK. Ces traitements ont chacun été utilisés dans deux cas de naevus congénitaux prurigineux et de nouvelles études sont nécessaires afin d'évaluer leur rapport bénéfice/risque dans cette indication.

Il est à noter que l'exérèse chirurgicale totale a permis une disparition du prurit lié au naevus chez l'ensemble des patients concernés. Cet argument est à considérer dans l'évaluation du rapport bénéfice risque d'une chirurgie, chez des patients souffrant de prurit invalidant.

Les trois cas que nous avons décrit de naevus congénitaux géants s'accompagnaient d'un prurit intense au traitement difficile. Dans deux de ces trois cas, des traitements physiques ont eu un effet bénéfique sur le prurit. Ces traitements tels que de la kinésithérapie, balnéothérapie, vacuothérapie ou les vêtements de contention sont peu rapportés dans la littérature.

Enfin, il est nécessaire de différencier le prurit chronique des naevus congénitaux, du prurit survenant lors d'un phénomène de Meyerson. Celui-ci s'accompagne d'une éruption eczématiforme au pourtour du naevus et d'une dépigmentation progressive. Le traitement de ce phénomène repose sur les dermocorticoïdes, avec une efficacité relative.

Notre étude a montré que les connaissances actuelles concernant le prurit dans les naevus congénitaux larges et/ou géants sont insuffisantes.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la prévalence du prurit et comprendre sa physiopathologie exacte afin d'élaborer des thérapeutiques ciblées et de soulager les patients dont la qualité de vie est souvent altérée. Le lien entre prurit et évolution tumorale mérite également de faire l'objet de nouvelles recherches.

Afin de compléter cette thèse nous réaliserons une étude observationnelle descriptive concernant les patients porteurs de naevus congénitaux larges ou géants suivis au CHRU de Nancy et la présence d'un éventuel prurit associé.

IV BIBLIOGRAPHIE

1. Castilla EE, Dutra MDG, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol.* 1981;104(3):307-15.
2. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L. Congenital Melanocytic Nevus: An Epidemiologic Study in Italy. *Dermatology.* 2007;214(3):227-30.
3. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A Prospective Study of Cutaneous Findings in Newborns in the United States: Correlation with Race, Ethnicity, and Gestational Status Using Updated Classification and Nomenclature. *J Pediatr.* 2012;161(2):240-5.
4. Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):863-78.
5. Stefanaki C, Soura E, Stergiopoulou A, Kontochristopoulos G, Katsarou A, Potouridou I, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital melanocytic naevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018;32(10):1674-80.
6. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):197-203.
7. Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):441-51.
8. Changchien L, Dusza SW, Agero ALC, Korzenko AJ, Braun RP, Sachs D, et al. Age- and Site-Specific Variation in the Dermoscopic Patterns of Congenital Melanocytic Nevi: An Aid to Accurate Classification and Assessment of Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol.* 2007;143(8).
9. Cengiz FP, Emiroglu N, Ozkaya DB, Su O, Onsun N. Dermoscopic Features of Small, Medium, and Large-Sized Congenital Melanocytic Nevi. *Ann Dermatol.* 2017;29(1):26.
10. Errichetti E, Patriarca MM, Stinco G. Dermoscopy of congenital melanocytic nevi: a ten-year follow-up study and comparative analysis with acquired melanocytic nevi arising in prepubertal age. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):505-10.
11. Wu M, Yu Q, Gao B, Sheng L, Li Q, Xie F. A large-scale collection of giant congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathological characteristics. *Exp Ther Med.* 2019
12. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin.* 2002;20(4):607-16.
13. Price HN. Congenital melanocytic nevi: update in genetics and management. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(4):476-82.

14. Martins da Silva V, Martinez-Barrios E, Tell-Martí G, Dabad M, Carrera C, Aguilera P, et al. Genetic Abnormalities in Large to Giant Congenital Nevi: Beyond NRAS Mutations. *J Invest Dermatol.* 2019;139(4):900-8.
15. Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, Bulstrode NW, Loughlin S, Hing S, et al. Multiple Congenital Melanocytic Nevi and Neurocutaneous Melanosis Are Caused by Postzygotic Mutations in Codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2229-36.
16. Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, Takashima S, Lin J, Murata H, et al. High Frequency of BRAF Mutation in Acquired Nevi and Small Congenital Nevi, but Low Frequency of Mutation in Medium-Sized Congenital Nevi. *J Invest Dermatol.* 2006;126(9):2111-8.
17. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(6):661-72.
18. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1131-43.
19. Jahnke MN, O'Haver J, Gupta D, Hawryluk EB, Finelt N, Kruse L, et al. Care of Congenital Melanocytic Nevi in Newborns and Infants: Review and Management Recommendations. *Pediatrics.* 2021;148(6):e2021051536.
20. Zalaudek I, Conforti C, Guarneri F, Vezzoni R, Deinlein T, Hofmann-Wellenhof R, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and noncongenital nevus-associated melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1080-7.
21. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, Marghoob A, Khakoo Y. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis: CNS Abnormalities in Neurocutaneous Melanocytosis. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(6):563-8.
22. Flores-Sarnat L. Neurocutaneous melanocytosis. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2013 p. 369-88.
23. Lovett A, Maari C, Decarie JC, Marcoux D, McCuaig C, Hatami A, et al. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: One pediatric center's experience. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(5):766-74.
24. Islam MP. Neurocutaneous melanosis. In: *Handbook of Clinical Neurology [Internet].* Elsevier; 2015. p. 111-7.
25. Giam YC, Williams ML, LeBoit PE, Orlow SJ, Eichenfield LF, Frieden IJ. Neonatal Erosions and Ulcerations in Giant Congenital Melanocytic Nevi. *Pediatr Dermatol.* 2002;16(5):354-8.
26. Gonzalez J, Palangio M, Fialkoff CN, Schwartz J, Bisaccia E. Giant congenital melanocytic nevus with a large ulceration at birth: A 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):752-4.

27. Bansal N, Das M, Chatterjee U, Mallick MG, Arora N, Mishra DK. NRAS mutant melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus in an infant. *Indian J Pathol Microbiol.* 2021;64(2):402-5.
28. Lim YH, Ovejero D, Sugarman JS, DeKlotz CMC, Maruri A, Eichenfield LF, et al. Multilineage somatic activating mutations in HRAS and NRAS cause mosaic cutaneous and skeletal lesions, elevated FGF23 and hypophosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2014;23(2):397-407.
29. Kinsler V, Shaw AC, Merks JH, Hennekam RC. The face in congenital melanocytic nevus syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1014-9.
30. Lellig E, Goffinet L, Kabuth B, Schmutz JL, Bursztejn AC. Qualité de vie des patients présentant un naevus congénital : revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC.* 2021;1(8):A301.
31. Kinsler V, Bulstrode N. The role of surgery in the management of congenital melanocytic naevi in children: a perspective from Great Ormond Street Hospital. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(5):595-601.
32. Arneja JS, Gosain AK. Giant Congenital Melanocytic Nevi: *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(2):26e-40e.
33. Gatibelza ME, Denis D, Bardot J, Casanova D, Degardin N. Place actuelle du curetage dans la prise en charge des nævi géants congénitaux : à propos de 29 cas. *Ann Chir Plast Esthét.* 2013;58(3):228-34.
34. Soong LC, Bencivenga A, Fiorillo L. Neonatal Curettage of Large to Giant Congenital Melanocytic Nevi Under Local Anesthetic: A Case Series With Long-Term Follow Up. *J Cutan Med Surg.* 2022;26(2):149-55.
35. Shoji-Pietraszkiewicz A, Sakamoto M, Katsube M, Ogino S, Tsuge I, Yamanaka H, et al. Treatment of giant congenital melanocytic nevi with cultured epithelial autografts: Clinical and histopathological analysis. *Regen Ther.* 2021;18:1-6.
36. Eggen CAM, Lommerts JE, van Zuuren EJ, Limpens J, Pasmans SGMA, Wolkerstorfer A. Laser treatment of congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):369-83.
37. Rajpar SF, Hague JS, Abdullah A, Lanigan SW. Hair removal with the long-pulse alexandrite and long-pulse Nd:YAG lasers is safe and well tolerated in children. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(6):684-7.
38. Oh Y, Lee SH, Lim JM, Chung KY, Roh MR. Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):523-531.e12.
39. HAS (Haute Autorité de Santé). Protocole National de Diagnostic et de Soins: Naevus congénital. 2021.

40. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1-12.
41. Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metzger D, Luger T. Neurophysiology of Pruritus: Cutaneous Elicitation of Itch. *Arch Dermatol*. 2003
42. Olek-Hrab K, Hrab M, Szyfter-Harris J, Adamski Z. Pruritus in selected dermatoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(17):3628-41.
43. Reich A, Szepietowski JC. Opioid-induced pruritus: an update: Opioid-induced pruritus. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):2-6.
44. Nowak DA, Yeung J. Diagnosis and treatment of pruritus. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2017;63(12):918-24.
45. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and Pathophysiology of Itch. *Physiol Rev*. 2020;100(3):945-82.
46. Hawash AA, Ingrassi G, Nouri K, Yosipovitch G. Pruritus in Keloid Scars: Mechanisms and Treatments. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(10):adv00582.
47. Salgado CM, Silver RB, Bauer BS, Basu D, Schmitt L, Khakoo Y, et al. Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2014;17(3):198-203.

VU

NANCY, le 31 mars 2023

Le Président de Thèse

Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

NANCY, le 3 avril 2023

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 12920C

NANCY, le 06 avril 2023

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RESUME DE LA THESE :

Les naevus congénitaux larges ou géants sont des lésions mélanocytaires congénitales qui mesurent plus de 20 cm à l'âge adulte. Ces lésions ont souvent un important retentissement psychosocial et peuvent également être source de complications graves. Certains auteurs font état d'un prurit accompagnant ces lésions, mais ses caractéristiques ainsi que les prises en charge possibles sont peu détaillées dans la littérature. Nous avons observé, chez trois patients suivis au CHRU de Nancy et porteurs de naevus congénitaux géants, un prurit intense et de traitement difficile.

Nous avons réalisé une revue de la littérature en vue d'identifier des caractéristiques cliniques et histologiques associées au prurit qui accompagne les naevus congénitaux larges ou géants, et les mesures thérapeutiques utiles.

Les naevus congénitaux prurigineux ne diffèrent pas des autres par leur localisation. Cliniquement, certaines caractéristiques semblent plus fréquentes comme un aspect cérébriforme du naevus avec une importante épaisseur et de grands plis cutanés. Le prurit peut dans certains cas survenir au cours d'une réaction eczématiforme appelée « phénomène de Meyerson ». L'analyse histologique de ces naevus congénitaux a montré une nette surreprésentation d'une de leurs formes rares, le naevus congénital desmoplastique. Le prurit peut survenir hors de toute transformation maligne et la prévalence de la mélanose neurocutanée semble similaire chez les patients porteurs de naevus congénitaux avec ou sans prurit. Concernant la prise en charge, l'efficacité des émoullients est difficile à évaluer. L'exérèse chirurgicale totale du naevus permet de faire régresser le prurit. Deux traitements semblent prometteurs : le Trametinib et l'Ondansetron, mais ils ont encore été très peu utilisés. Les traitements physiques, peu rapportés dans la littérature, ont permis d'améliorer les symptômes de deux des patients que nous suivons au CHRU de Nancy.

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la prévalence du prurit et l'efficacité des principales thérapeutiques, ainsi que le lien entre prurit et évolution tumorale.

TITRE EN ANGLAIS : Giant congenital nevus and pruritus : a systematic review

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – Dermatologie et Vénéréologie – Année 2023

MOTS CLEFS : Naevus congénital géant, Naevus congénital large, Prurit

INTITULE ET ADRESSE : Université de Lorraine, Faculté de médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye 54500 VANDOEUVRE LES NANCY
