

# COMMENT J'EXPLORE ...

## une tache noire au cours de la grossesse.

### Une tâche parfois difficile pour le clinicien

I. UHODA (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), J.E. ARRESE (4), P. QUATRESOOZ (5), F. CORNIL (6) , F. DELEIXHE-MAUHIN (7), G.E. PIÉRARD (8)

**RÉSUMÉ :** Les cancers coexistent rarement avec une grossesse. Parmi eux, le mélanome cutané est cependant un des plus fréquents. La gestation peut être également accompagnée de modifications de l'aspect de certains naevus qui restent cependant bénins. La distinction entre ces lésions représente un problème diagnostique de première importance. La morphométrie clinique, la dermoscopie, la biopsie de surface, l'histologie standard et l'immunohistochimie sont des moyens efficaces qui peuvent être mis en œuvre pour assurer un maximum de certitude diagnostique.

#### INTRODUCTION

La croissance rapide ou la modification de couleur d'une tumeur mélanocytaire est une notion souvent subjective qu'il faut interpréter avec la plus grande prudence. Il a en effet été démontré que les naevus ont une croissance modifiée par l'exposition solaire (1-4). Il y a donc une influence des saisons et de la photoclimatologie sur les naevus exposés à la lumière (5). L'âge et certaines hormones telles que les hormones sexuelles, l'hormone de croissance et l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) ont aussi un impact sur certains naevus (6, 7). L'adolescence est la phase de la vie qui voit habituellement le plus de modifications dans le nombre et l'aspect de ces lésions. Il est probable que l'hormone de croissance y joue un rôle important. La grossesse est également une situation favorable à des modifications de ces lésions. Les hormones sexuelles doivent être prises en compte ainsi que l'hormone de croissance d'origine placentaire qui atteint des taux sériques élevés au cours du troisième trimestre. En fait, les parturientes remarquent parfois une modification de taille ou de couleur d'un naevus (8-10). Il semble que les naevus localisés sur l'abdomen et les seins sont ceux qui peuvent croître le plus rapidement pendant la grossesse (11, 12). D'autre part, chez les femmes présentant des naevus dysplasiques et celles à risque de déve-

**HOW TO INVESTIGATE ... A DARKENED SPOT DURING PREGNANCY.**

**A RATHER DIFFICULT TASK FOR THE CLINICIAN**

**SUMMARY :** Cancers rarely coexist with pregnancy. Cutaneous melanoma, however, is one of the most frequently encountered neoplasms during pregnancy. Gestation may also be a period during which the aspect of some melanocytic naevi can change even though the tumor remains benign. Distinction between a benign and a malignant lesion may then be a dilemma. Clinical morphometry, dermoscopy, skin surface biopsy, conventional histology and immunohistochemistry are valuable means that can be used to secure maximum diagnostic confidence.

**KEYWORDS :** Cancer - Dermoscopy - Melanoma - Naevus - Pregnancy

opper un mélanome, il peut être utile de surveiller plus particulièrement les variations éventuelles de l'aspect de ces lésions pigmentaires (13).

L'incidence du mélanome a augmenté au fil du temps chez la femme (14). Ce cancer peut se développer au cours de la grossesse. Il est même l'une des plus fréquentes néoplasies malignes découvertes pendant cette période de la vie de la femme (15-19). Son pronostic ne semble cependant pas modifié par la gestation (20-24).

#### DIAGNOSTIC PAR MORPHOMÉTRIE

Parmi les méthodes de surveillance des tumeurs mélanocytaires, il est possible de comparer des photographies prises à certains intervalles (11, 25, 26). Cette évaluation peut être rendue quantifiable et, donc, plus objective en y associant une approche morphométrique (2-4, 27, 28). Celle-ci permet une approche quantitative qui a les avantages de l'objectivité et de la sensibilité dans l'évaluation de la forme, de la couleur et de la surface d'objets. La grande taille et l'irrégularité du contour d'une lésion pigmentaire sont parmi les critères majeurs de diagnostic clinique d'un mélanome. Ceci se traduit en morphométrie par un "D circle" grand et par un "Form AR" petit. Le "D circle" est le diamètre d'un cercle qui aurait la même surface que la lésion considérée. Le "Form AR" est un facteur de forme. Sa valeur maximale est 1 pour un cercle, et elle diminue en fonction du caractère circonvoilé des limites de la lésion. Ces deux caractères, indépendants l'un de l'autre, ont été combinés pour définir un index d'atypie (Ia) clinique qui est d'autant plus grand que le D circle l'est et/ou que le Form AR est petit.

(1) Assistant de recherche, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Maître de Conférences, Chef de laboratoire, (5) Résident spécialiste, (8) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

(3) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(6) Collaborateur ULg, Chef de Service, CHR Citadelle, Service de Dermatologie, Liège.

(7) Maître de Conférence, Chef de Service, Hôpital Ste Thérèse, Service de Dermatologie, Bastogne.

$$Ia = \frac{D \text{ circle}}{\text{Form AR}}$$

Toute différence d'Ia pour une lésion photographiée à deux moments différents (Ia1 à T1 et Ia2 à T2) est calculée par l'index d'évolutivité :

$$Ie = 10^2 \frac{Ia2 - Ia1}{T2 - T1}$$

où T2 - T1 est exprimé en jours. Cette formule convertit les données brutes en une estimation des modifications survenues en 100 jours.

Cette méthode morphométrique sensible révèle souvent un accroissement de la valeur de Ia et donc de Ie au niveau des naevus mélanocytaires au cours de la grossesse. Dans les 6 mois suivant l'accouchement, l'inverse peut se produire sans être la règle générale. Cette involution naevique au cours du post-partum est probablement le reflet d'un mécanisme d'apoptose (29).

Les variations des valeurs Ia et Ie peuvent être particulièrement importantes pour des naevus dysplasiques, ce qui peut conduire à évoquer le diagnostic de mélanome.

#### DIAGNOSTIC PAR DERMOSCOPIE

La dermoscopie est une méthode d'observation clinique permettant de mieux discerner des structures pigmentaires à l'intérieur de la peau. L'appareillage comporte un éclairage interne puissant et une loupe. Il peut être équipé d'un appareil photo ou être relié à un enregistrement vidéo. La dermoscopie est aujourd'hui devenue un acte de routine pour le diagnostic clinique des tumeurs pigmentaires cutanées (30, 31). Cette méthode apporte beaucoup de précision dans l'analyse de la distribution du pigment mélanique et dans la définition des contours des lésions (fig. 1). La comparaison de photographies prises à des moments différents met alors en évidence de subtiles modifications qui pourraient rester inapparentes à l'examen clinique de routine (32). Lorsqu'elles sont décelées, il ne faut cependant pas les interpréter comme un fait toujours inquiétant. En effet, un naevus mélanocyttaire est une structure vivante et dynamique. Les critères dermoscopiques de diagnostic différentiel entre les tumeurs pigmentées ont été codifiés au cours des dernières années (tableau I). La spécificité et la sensibilité de cette méthode sont respectivement de l'ordre de 85 % et 90 %.

#### DIAGNOSTIC PAR LA BIOPSIE DE SURFACE

La biopsie de surface au cyanoacrylate permet de collecter la partie la plus superficielle de

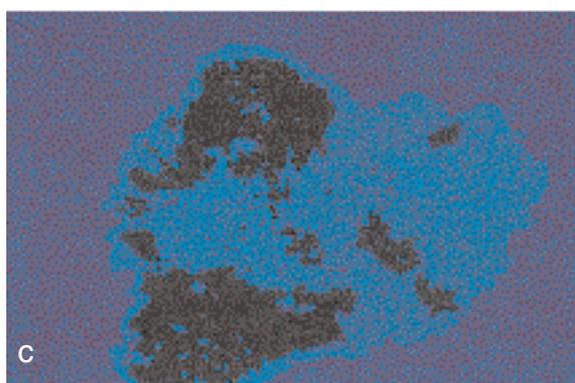
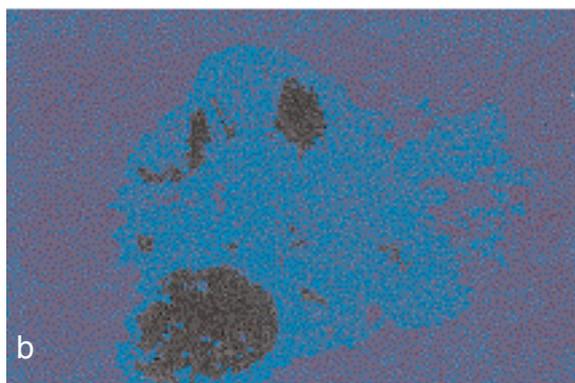
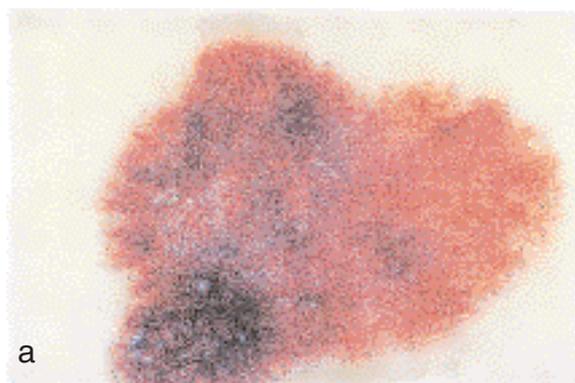


Fig. 1. Aspect dermoscopique (a) d'un mélanome avec segmentation des couleurs permettant de mieux déceler les zones mélaniques (b) et hypervascularisées (c).

TABLEAU I. CRITÈRES DERMOSCOPIQUES DU MÉLANOME.

- Pigmentation et/ou dépigmentation asymétrique
- Plus de 3 couleurs
- Globules brun foncé ou noirs périphériques
- Ponctuations multiples
- Réseau réticulé pigmenté très marqué, large, irrégulier
- Limites abruptes de la pigmentation en périphérie
- Traînées radiales centrifuges de pigment, pseudopodes
- Voile bleuâtre
- Erythème de régression

la couche cornée. Elle représente un geste non invasif qui s'avère utile dans le diagnostic précoce du mélanome (28, 30, 33). Tant la sensibilité que la spécificité de cette méthode dépassent 95 %. Les naevus pigmentaires, qu'ils soient communs ou dysplasiques, ne révèlent tout au

plus que la présence de cornéocytes renfermant de la mélanine. Les mélanomes cutanés, en revanche, sont très souvent caractérisés par la présence de mélanocytes aux noyaux atypiques, dispersés de manière irrégulière dans la couche cornée. Les autres lésions cutanées foncées, sans être de nature mélanocytaire, ont un aspect bien différent. Les kératoses séborrhéiques pigmentées révèlent une hyperkératose en réseau bien caractéristique. Les angiokératomes sont reconnus par une hyperkératose en nappe renfermant parfois des dépôts hématiques.

#### DIAGNOSTIC PAR L'EXAMEN HISTOLOGIQUE STANDARD ET L'IMMUNOHISTOCHEMIE

En cas de suspicion clinique de mélanome ou de doute diagnostique qui n'aurait pas été levé par la dermoscopie et la biopsie de surface, un examen histologique standard est requis. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic dermatopathologique apportera la solution. Cependant, certaines tumeurs pigmentaires n'obéissent pas aux critères communément admis pour les cataloguer de manière certaine parmi les lésions bénignes ou malignes. Même des experts ne s'accordent pas pour le diagnostic, et a fortiori, pour le pronostic évolutif à leur attribuer (34).

Lorsque la conclusion de l'examen histologique standard n'est pas formelle, un complément d'analyse par immunohistochimie peut s'avérer contributif (35, 36). Cette procédure est en grande partie à charge financière du laboratoire car l'INAMI ne prévoit pas de codification couvrant l'entièreté de la batterie des anticorps. Le principe de l'examen immunohistochimique des tumeurs mélanocytaires est de rechercher des indices de prolifération anormale et de différenciation hétérogène ou aberrante (tableau II). Il est également possible de détecter par cette méthode des micrométastases satellites formées d'une ou d'un très petit nombre de cellules qui échappent à l'observation des coupes histologiques standard (36).

TABLEAU II. ANTICORPS DESTINÉS À UNE ÉVALUATION D'UNE TUMEUR MÉLANOCYTAIRE ATYPIQUE.

Paramètre étudié	Antigènes ciblés et anticorps
Localisation des cellules tumorales	Protéine S-100
Différenciation normale	Tyrosinase Melan A-MART 1 Mel 5
Différenciation atypique	gp100-Pmel17-HMB45 NKI-C3
Néoangiogenèse	Ulex europaeus
Prolifération	Ki67

Au cours de la grossesse, beaucoup de naevus mélanocytaires qui changent d'aspect clinique gardent une présentation histologique sans particularité. Des atypies cytologiques sont absentes (8) ou discrètement plus marquées que chez des non-parturientes (9). En revanche, les aspects dysplasiques des naevus du même nom seraient singulièrement plus prononcés chez la femme enceinte (13) sans cependant signifier une transformation maligne.

Selon notre expérience, les naevus communs ou dysplasiques qui se modifient cliniquement au cours de la grossesse présentent des caractéristiques immunohistochimiques d'activation ou de modification phénotypique. Elles rappellent les aspect rapportés chez les enfants traités par hormone de croissance pour retard statural (7).

#### CONCLUSIONS

L'évolution potentielle des tumeurs mélanocytaires au cours de la grossesse reste un sujet controversé. Certaines femmes signalent des modifications de leur aspect, spécifiquement au cours de cette période de la vie. Certains médecins qui n'en sont pas convaincus fondent leur opinion sur des observations cliniques et histologiques de routine s'appuyant sur des techniques peu sensibles (32). Le tableau apparaît tout différent lorsque des méthodes précises sont appliquées pour objectiver les modifications.

Selon notre expérience, le mélanome survenant au cours de la grossesse est une réalité, mais qui reste heureusement rare. Le plus souvent, la lésion pigmentée qui modifie son aspect reste un naevus mélanocytaire bénin, même s'il devient phénotypiquement atypique. Il existe aussi d'autres lésions cutanées foncées qui ne sont pas de nature mélanocytaire et qui peuvent se modifier pendant la grossesse. Les acrochordons, les dermatofibromes et les angiokératomes en sont des exemples.

#### RÉFÉRENCES

1. Armstrong B, Heenan P, Caruso V, et al.— Seasonal variation in the junctional component of pigmented naevi. *Int J Cancer*, 1984, 34, 441-442.
2. Armstrong BK, English DR.— The epidemiology of acquired melanocytic naevi and their relationship to malignant melanoma. Pigment cell. In : JM Elwood, editor, *Melanoma and naevi*. Vol 9, Bâle : Karger 1988, 27-47.
3. Kopf AW, Lindsay AC, Rogers GS, et al.— Relationship of nevocytic nevi to sun exposure in dysplastic nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1985, 12, 656-662.
4. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Evaluation morphométrique de la croissance de naevus. *Ann Dermatol Vénereol*, 1993, 120, 605-609.

5. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment je traite... les naevus pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 509-514.
6. Bourguignon JP, Piérard GE, Ernould C, et al.— Effects of human growth hormone therapy on melanocytic nevi. *Lancet*, 1993, **341**, 1505-1506.
7. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, et al.— Naevocyte triggering by recombinant human growth hormone. *J Pathol*, 1996, **180**, 74-79.
8. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E.— Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *Am J Dermatopathol*, 1984, **6** (suppl 1), 89-91.
9. Foucar E, Bentley TJ, Laube DW, et al.— A histopathologic evaluation of nevocellular nevi during pregnancy. *Arch Dermatol*, 1985, **121**, 350-354.
10. Esteve E, Saudeau L, Pierre F, et al.— Signes cutanés physiologiques au cours de la grossesse normale : étude de 60 femmes enceintes. *Ann Dermatol Venereol*, 1994, **121**, 227-231.
11. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS, et al.— Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **36**, 378-382.
12. Strumia R.— Digital epiluminescence microscopy in nevi during pregnancy. *Dermatology*, 2002, **205**, 186-187.
13. Ellis DL.— Pregnancy and sex steroid hormone effects on nevi of patients with the dysplastic nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1991, **25**, 467-482.
14. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Cornil F, et al.— Les mélanomes cutanés, un spectre de cancers émergents chez la femme en région wallonne. *Rev Méd Liège*, 1999, **54**, 495-499.
15. Smith RS, Randall P.— Melanoma during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1969, **34**, 825-829.
16. Slingluff Jr Cl, Seigler HF.— Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg*, 1992, **28**, 95-99.
17. Garbe C.— Pregnancy, hormone preparations and malignant melanoma. *Hautarzt*, 1993, **44**, 347-352.
18. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al.— Cancer in pregnancy : a review of the literature. Part I-II. *Obstet Gynecol Surv*, 1996, **51**, 125-142.
19. Pavlidis NA.— Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*, 2002, **7**, 279-287.
20. Wong JH, Sterns EE, Kopald KH, et al.— Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma. *Arch Surg*, 1989, **124**, 1230-1231.
21. Slinguff CL, Reintgen DS, Vollmer RT, et al.— Malignant melanoma arising during pregnancy : a study of 100 patients. *Ann Surg*, 1990, **211**, 558-559.
22. Mackie RM, Bufalino R, Morabito A, et al.— Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet*, 1991, **337**, 653-655.
23. Travers RL, Sober AJ, Berwick M, et al.— Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol*, 1995, **132**, 876-885.
24. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM.— The relationship of pregnancy, hormones and melanoma. *Semin Cut Med Surg*, 1998, **17**, 167-171.
25. Shriner DL, Glowczwski J, Wagner RF.— Techniques of fullscale colour total body photography : a useful tool in the management of patients with the dysplastic naevus syndrome. *J Dermatol Treat*, 1990, **1**, 181-185.
26. Slue W, Kopf AW, Rivers JK.— Today-body photographs of dysplastic nevi. *Arch Dermatol*, 1988, **124**, 1239-1243.
27. Nikkels AR, Ben Mosbah T, Piérard-Franchimont, et al.— Comparative morphometry study of eruptive PUVA-induced and chronic sun-induced lentiginos of the skin. *Anal Quant Cytol Histol*, 1991, **13**, 23-26.
28. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Apport de la morphométrie et de la biopsie de surface au dépistage du mélanome malin. *Rev Med Liège*, 1989, **44**, 610-614.
29. Lee HJ, Ha SJ, Lee SJ, et al.— Melanocytic nevus with pregnancy-related changes in size accompanied by apoptosis of nevus cells : a case report. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **42**, 936-938.
30. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Dépistage et diagnostic précoce du mélanome cutané. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 525-529.
31. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie : imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
32. Grin CM, Rojas AI, Grant-Kels JM.— Does pregnancy alter melanocytic nevi ? *J Cutan Pathol*, 2001, **28**, 389-392.
33. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese JE.— Cyanoacrylate skin surface strippings as an improved approach for distinguishing dysplastic nevi from malignant melanomas. *J Cutan Pathol*, 1989, **16**, 180-182.
34. Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, et al.— Interobserver variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol*, 2002, **196**, 459-466.
35. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, et al.— Naevocyte triggering by recombinant human growth hormone. *J Pathol*, 1996, **180**, 74-79.
36. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Comment j'explore ... le risque métastatique du mélanome. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 120-123.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000, Liège