

# Microscopie confocale des lésions pigmentées vulvaires

**RÉSUMÉ :** Les lésions pigmentées vulvaires sont souvent de diagnostic clinique et dermatoscopique difficile, en particulier pour ce qui concerne la différenciation du mélanome et des mélanoses.

La microscopie confocale (MC) par réflectance, une technique d'imagerie émergente, a été récemment utilisée pour le diagnostic non invasif des pigmentations vulvaires, car elle permet de saisir des images des différentes couches de la muqueuse en temps réel, *in vivo* et de manière non invasive. Elle fournit des images de haute résolution proches de celles obtenues par le microscope optique sur des coupes histologiques classiques.

Cette technique aide le clinicien dans le diagnostic précoce des mélanomes muqueux. Elle peut également être utile pour définir les marges chirurgicales des mélanomes vulvaires et identifier précocement d'éventuelles récidives.



→ E. CINOTTI, B. LABELLE,  
F. CAMBAZARD, J.-L. PERROT  
Service de Dermatologie,  
CHU de SAINT-ÉTIENNE.

## Aspect clinique et dermatoscopique des lésions pigmentées vulvaires

Les lésions pigmentées vulvaires incluent les tumeurs malignes telles que le mélanome, la néoplasie intra-épithéliale vulvaire, la maladie de Paget pigmentée, et des conditions bénignes telles que les mélanoses, les *nævi*, l'hyperpigmentation post-inflammatoire et le lichen plan. Ce qui pose le plus de problèmes cliniques est la différenciation entre mélanome et mélanoses.

Le mélanome muqueux est rare et représente 1 à 8 % de tous les mélanomes, à la différence des mélanoses (ou macules mélaniques), pigmentations bénignes de la muqueuse induites par la pigmentation des kératinocytes de la couche basale de l'épithélium, qui sont, elles, fréquentes. En effet, plus de 10 % de femmes présentent une lésion pigmentée vulvaire [1], ce qui est un motif fréquent de consultation dermatologique. Le diagnostic différentiel entre mélanome et mélanose est difficile à établir parce

que la mélanose peut être fortement pigmentée, étendue, avec des marges irrégulières, imitant un mélanome. Il existe toutefois des signes cliniques qui aident le diagnostic différentiel : les mélanoses sont souvent multiples et bilatérales ; elles peuvent être présentes sur la muqueuse génitale mais aussi sur la muqueuse orale chez une même patiente ; elles peuvent s'associer à une pigmentation des ongles. En outre, les mélanoses surviennent chez les patientes plus jeunes et sont toujours planes.

La dermatoscopie peut aider le clinicien dans le diagnostic des lésions pigmentées. Cependant, nous avons peu d'informations sur l'aspect dermatoscopique des pigmentations muqueuses, car peu d'études ont été menées sur la muqueuse, et ce pour trois raisons principales :

- l'embarras des patients quant à l'examen dermatoscopique des muqueuses génitales ;
- le manque d'équipement dermatoscopique pour l'acquisition d'images de zones irrégulières et d'accès difficile ;
- la rareté du mélanome muqueux.

## REVUES GÉNÉRALES

### Explorations

Le peu d'études disponibles sur la dermatoscopie de la muqueuse se concentrent principalement sur le diagnostic différentiel entre mélanoses et mélanome, car les *nævi* muqueux sont rares [1]. Il a été constaté que les mélanoses pouvaient présenter un patron en lignes parallèles (ou empreintes digitales), en cercles (ou anneaux), en réseau, homogène ou globulaire-punctiforme, alors que les mélanomes muqueux sont principalement caractérisés par un patron multicomposant et la polychromie (trois couleurs ou plus). Les patrons en lignes parallèles et en cercles réguliers sont assez spécifiques de la mélanose, tandis que les autres patrons dermoscopiques décrits pour les mélanoses peuvent également être trouvés dans le mélanome. Néanmoins, quand ils se trouvent dans le mélanome, ils sont généralement irréguliers, combinés et associés à des couleurs multiples.

La plus large étude a été conduite par la Société internationale de dermatoscopie et a été guidée par Blum [2]. Ce dernier a constaté que la présence de zones homogènes grises, blanches ou bleues était un indice de mélanome muqueux avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 82,2 % dans sa série. Toutefois, son étude n'évalue que 11 mélanomes et seulement 1 mélanome *in situ*. Il est alors possible que certains mélanomes en phase initiale ne présentent pas ce critère.

Notre groupe a récemment constaté que non seulement le mélanome pouvait être gris, mais la mélanose aussi [3]. Nous avons observé que la moitié des mélanoses présentaient une couleur grise (seule ou associée à la couleur brune), mais que peu de mélanoses étaient caractérisées par des zones grises avec un patron homogène. En outre, nous avons démontré par microscopie confocale que la couleur grise des mélanoses était induite par la présence de mélanophages chargés de mélanine dans le derme supérieur.

### Aspect en microscopie confocale des lésions pigmentées vulvaires

La muqueuse est une zone sensible et les techniques d'imagerie non invasive sont d'un grand intérêt pour éviter des biopsies et des exérèses. Récemment, la microscopie confocale (MC) par réflectance dédiée à la peau a été utilisée par notre groupe pour un diagnostic non invasif des lésions pigmentées vulvaires [4-6]. La MC est une technique d'imagerie émergente qui permet de traverser optiquement des tissus vivants, à des niveaux de profondeur variables, afin de saisir en temps réel et *in vivo* des images des différentes couches de la peau et de la muqueuse en utilisant la lumière réfléchie, sans besoin de coloration [7].

La MC permet d'obtenir des images de haute résolution (1,25  $\mu\text{m}$  de résolution horizontale et < 5  $\mu\text{m}$  de résolution verticale) proches de celles obtenues par le microscope optique sur des coupes histologiques classiques [8]. La particularité de la MC est sa capacité à capter seulement la lumière réfléchie à partir des structures biologiques dans le plan sélectionné, permettant de produire des images horizontales des différentes couches du tissu sans l'altérer [9]. La profondeur à laquelle le microscope confocal peut pénétrer est limitée par la pénétration de la lumière à travers les tissus et par la réflectivité des structures observées : elle correspond à 200-300  $\mu\text{m}$  dans la peau et la muqueuse.

#### 1. Microscopes confocaux disponibles sur le marché

Deux microscopes confocaux *in vivo* dédiés à la dermatologie (Caliber I.D, Rochester, New York, États-Unis, distribué en France par Mavig, Munich, Allemagne) sont disponibles : une caméra fixe (VivaScope 1500<sup>®</sup>) et une caméra manuelle (VivaScope 3000<sup>®</sup>) qui peuvent être combinées dans le même appareil. Pour l'étude de la muqueuse,

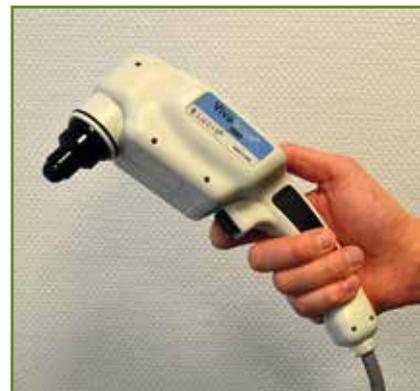


FIG. 1 : Microscope confocal *in vivo* de type caméra manuelle (VivaScope 3000<sup>®</sup>).

il est préférable d'utiliser la caméra manuelle (fig. 1), moins encombrante et dotée d'un embout plus petit (5 mm de diamètre la 2<sup>e</sup> génération de VivaScope 3000<sup>®</sup> versus 1,5 cm de diamètre pour la 3<sup>e</sup> génération de VivaScope 3000<sup>®</sup> et 2 cm pour VivaScope 1500<sup>®</sup>). En outre, l'acquisition des images est plus rapide (1-3 min versus 10-20 min) avec la caméra manuelle par rapport à la caméra fixe, car la caméra manuelle est appliquée directement sur la lésion à examiner, sans qu'il soit besoin de la fixer sur la muqueuse à travers un anneau en métal. Si la caméra manuelle est utilisée, un film transparent stérile, à usage unique (par exemple, Visulin, Hartmann AG, Allemagne), doit être appliqué sur l'embout de la caméra. Dans le cas de la caméra fixe, il n'y a pas besoin d'utiliser un film stérile, car l'examen est réalisé à l'aide d'une interface à usage unique en plastique qui est fixée à l'anneau métallique appliqué sur la muqueuse.

#### 2. Aspect de la muqueuse normale en microscopie confocale *in vivo*

Les images sont en échelle de gris : structures hyporeflétantes sombres (noir et gris foncé) et structures hyperreflétantes claires (blanc et gris clair). La kératine et la mélanine fournissent des contrastes naturels et permettent d'identifier les kératinocytes et les mélanocytes [8].

En MC, la muqueuse normale a un aspect similaire à la peau, avec un épithélium correspondant à l'épiderme et un chorion correspondant au derme. L'épithélium a le même patron "en nid d'abeille" que l'épiderme, caractérisé par des cellules polygonales avec une partie hyperfléte (claire) externe (correspondant principalement à la membrane cellulaire) et une partie interne hypofléte (correspondant au cytoplasme).

Le chorion est constitué par des fibres de collagène hyperfléte disposées en faisceaux. Les papilles dermiques sont moins évidentes que dans la peau en raison de l'aplatissement de la jonction épithélium-chorion. Lorsque les papilles

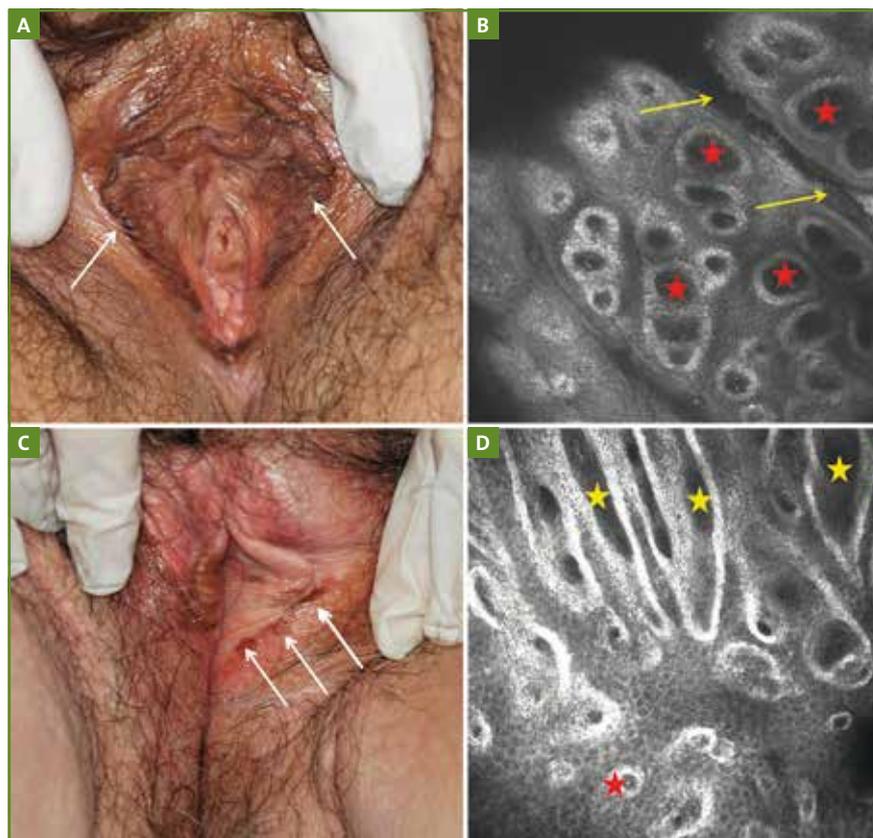
sont visibles, elles sont entourées de cellules arrondies hyperfléte correspondant aux kératinocytes de la couche basale (qui sont un peu plus pigmentés – et donc plus refléte – que les cellules suprabasales).

### 3. Aspect en microscopie confocale des lésions pigmentées vulvaires

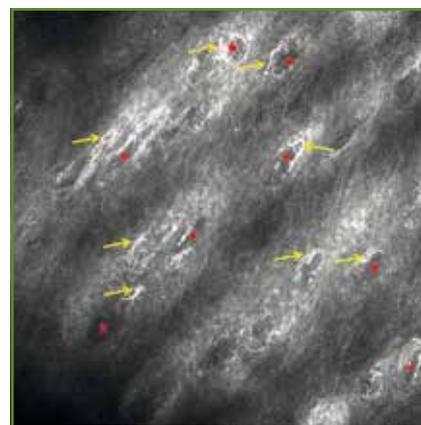
La MC est particulièrement utile pour distinguer les mélanoses des mélanomes et détecter le mélanome dans sa phase initiale de croissance, quand son aspect clinique n'est pas inquiétant. Les mélanoses sont caractérisées en MC par un aspect similaire au lentigo actinique sur la peau [10]. Elles sont déterminées par la présence de papilles du chorion

bordées par des cellules monomorphes hyperfléte correspondant aux kératinocytes basaux hyperpigmentés. Les papilles peuvent avoir une forme arrondie ou étirée (aspect drapé), ou encore polycyclique (formée par des demi-cercles confluent) [4, 5] (fig. 2). Le mélanome muqueux est caractérisé par la présence de grosses cellules hyperfléte, principalement arrondies ou dendritiques, correspondant aux mélanocytes du mélanome dans l'épithélium (diffusion pagétoïde), la jonction épithélium-chorion et/ou le chorion, avec possible perte de l'architecture normale des papilles du chorion [4, 5].

Le diagnostic différentiel avec la mélanose peut parfois être difficile en raison de la présence éventuelle de cellules dendritiques hyperfléte dans la couche basale de l'épithélium des mélanoses (fig. 3), indiquant une légère augmentation des mélanocytes de la couche basale ou la présence de cellules de Langerhans. Les cellules de Langerhans activées peuvent avoir le même aspect que les mélanocytes du mélanome. Cependant, certains détails peuvent aider à la différenciation de ces cellules : en effet, les mélanocytes du mélanome sont présents en grand



**FIG. 2 :** Aspect clinique (A, C ; flèches blanches) et en microscopie confocale par réflectance (B, D) de deux cas de mélanoses vulvaires. La microscopie confocale montre des papilles du chorion avec une forme arrondie (étoiles rouges) ou étirée (étoiles jaunes) au niveau de la jonction épithélium-chorion. Ces papilles sont bordées par des cellules hyperfléte correspondant aux kératinocytes basaux hyperpigmentés qui forment un bord brillant autour des papilles. Des sillons de la muqueuse sont visibles (flèches jaunes).



**FIG. 3 :** Aspect en microscopie confocale par réflectance d'un cas difficile de mélanose caractérisé par la présence de nombreuses cellules dendritiques hyperfléte dans la couche basale de l'épithélium (flèches jaunes) autour des papilles du chorion (étoiles rouges).

## REVUES GÉNÉRALES

### Explorations

#### POINTS FORTS

- ➔ Le mélanome vulvaire est rare, mais il reste difficile à différencier des mélanoses vulvaires qui sont fréquentes chez les femmes.
- ➔ L'examen clinique et dermatoscopique est souvent insuffisant pour poser le diagnostic différentiel entre mélanose et mélanome vulvaire en phase initiale.
- ➔ La microscopie confocale (MC) par réflectance est une technique d'imagerie non invasive émergente qui peut aider le clinicien pour le diagnostic du mélanome vulvaire.
- ➔ La MC permet de faire un "examen histologique virtuel" avec des images horizontales de la muqueuse.
- ➔ La MC est particulièrement utile sur la muqueuse pour éviter des biopsies et des exérèses dans cette zone sensible.

nombre, sont de plus grande taille, ont plutôt des dendrites courtes et épaisses, et sont situés autour de papilles du chorion mal définies et irrégulières. De plus, les cellules de Langerhans et les mélanocytes normaux qui peuvent être observés dans les mélanoses sont principalement de forme dendritique et exceptionnellement arrondie [5].

Les *nævi* muqueux ont les mêmes caractéristiques que les *nævi* cutanés, à l'exception des *nævi* atypiques génitaux. Le *nævus* atypique génital est caractérisé par de grands nids de grands mélanocytes hyperrefléchants à la jonction épithélium-chorion, qui sont caractérisiquement non cohésifs [6].

La MC peut également être utile pour définir les marges chirurgicales des mélanomes vulvaires, qui sont souvent multifocaux, et dans le suivi après

chirurgie pour l'identification précoce de récidives éventuelles [4].

En conclusion, la MC fournit des informations supplémentaires à l'examen clinique et dermatoscopique. Ces informations peuvent permettre de détecter précocement le mélanome de la vulve, et d'éviter ainsi des biopsies et des exérèses de lésions vulvaires bénignes. Des études supplémentaires sont toutefois nécessaires pour consolider les critères diagnostiques à utiliser pour les lésions des muqueuses et pour tester la capacité diagnostique de cette nouvelle technique.

#### Bibliographie

1. ROCK B, HOOD AF, ROCK JA. Prospective study of vulvar nevi. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22:104-106.
2. BLUM A, SIMIONESCU O, ARGENZIANO G *et al*. Dermoscopy of pigmented lesions of the

mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*, 2011;147:1181-1187.

3. CINOTTI E, COUZAN C, PERROT JL *et al*. In vivo confocal microscopic substrate of grey colour in melanosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2458-2462.
4. CINOTTI E, PERROT JL, LABELLE B *et al*. Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of vulvar melanoma and melanosis: preliminary results. *Dermatol Surg*, 2012;38:1962-1967.
5. DEBARBIEUX S, PERROT JL, ERFAN N *et al*. Reflectance confocal microscopy of mucosal pigmented macules: a review of 56 cases including 10 macular melanomas. *Br J Dermatol*, 2014;170:1276-1284.
6. CINOTTI E, COUZAN C, PERROT JL *et al*. Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of vulvar naevi: six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:30-35.
7. FOUILLOUX B. Exploration de l'appareil unguéal en microscopie confocale ex vivo et in vivo. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2014;230:22-26.
8. KANITAKIS J, BAHADORAN P, BRAUN R *et al*. In vivo reflectance confocal microscopy in dermatology: a proposal concerning French terminology. *Ann Dermatol Venereol*, 2013;140:678-686.
9. NWANESHU A, KUSCHAL C, SAKAMOTO FH *et al*. Introduction to confocal microscopy. *J Invest Dermatol*, 2012;132:e3.
10. CINOTTI E, PERROT JL, LABELLE B *et al*. au nom du groupe imagerie cutanée non invasive de la Société française de dermatologie. Solar lentigo diagnosed by reflectance confocal microscopy. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:71-73.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.