

Vulve et infections à papillomavirus

M. PELISSE
(Paris)

Résumé

Depuis ces deux dernières décennies, la fréquence des infections à papillomavirus de la vulve croît régulièrement, en particulier les infections à papillomavirus à hauts risques.

Les lésions induites par les HPV sont très polymorphes, mais certains aspects cliniques permettent de s'orienter vers des lésions bénignes ou au contraire vers des lésions suspectes, imposant alors une biopsie. Devant une localisation vulvaire d'une infection à HPV, il faut toujours faire des frottis voire une colposcopie à la recherche de lésions du même type au niveau du col, du vagin voire de l'anus.

Le pronostic est fonction du type de virus retrouvé et de l'aspect clinique des lésions et du terrain (immunosuppression, âge...). Les uVIN (néoplasies intraépithéliales vulvaires indifférenciées) touchent généralement des femmes jeunes et l'approche thérapeutique doit être au maximum conservatrice pour ne pas entraîner de trop importantes séquelles psychosexuelles.

Cependant, il faut souligner que ces uVIN ont un potentiel invasif beaucoup plus important que les dVIN (néoplasies intraépithéliales vulvaires différenciées) que l'on observe généralement sur une dermatose préexistante.

53 rue de l'Ouest - 75014 Paris

Correspondance : mpelisse@gmail.com

Dans l'avenir on peut espérer, par les vaccinations prophylactiques anti-HPV, arriver à prévenir l'apparition des uVIN et partant la diminution des cancers épidermoïdes invasifs de la vulve.

Mots clés : condylomes vulvaires, végétations vénériennes, HPV, néoplasies intraépithéliales vulvaires, uVIN, maladie de Bowen, papulose bowénoïde, tumeur de Buschke-Lowenstein, cancer épidermoïde invasif de la vulve, imiquimod

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

La vulve comme tout le tractus génital inférieur est très sensible aux infections à papillomavirus (HPV). Elle aussi peut être infectée par des HPV à bas risques : HPV6, 11 ou 42 ou à haut risques : HPV16, 18, 31, 33, etc., voire conjointement par les deux types de virus. Les HPV à bas risques restent à l'état épisomal, non intégrés au génome de l'hôte, entraînant une prolifération des cellules épithéliales avec différenciation, maturation et effet cytopathogène ; les lésions sont bénignes mais productives et infectantes. En revanche en cas d'infection à HPV oncogènes, il y a une intégration de l'ADN viral au génome de l'hôte et la réplication est abortive ; ceci aboutit à une transformation maligne de la cellule infectée.

Les aspects cliniques permettent généralement de reconnaître le type bénin ou précancéreux des lésions, mais parfois seule la biopsie peut trancher.

I. CONDYLOMES VULVAIRES

Toujours bénins, les condylomes vulvaires ont le plus souvent un aspect acuminé tout à fait pathognomonique, en revanche les condylomes plans vulvaires sont moins fréquents et de diagnostic plus difficile.

Connus depuis l'Antiquité gréco-romaine, les condylomes vulvaires ou végétations vénériennes revêtent des aspects cliniques très variés. Leur étiologie vénérienne, longtemps suspectée, n'a été reconnue qu'en 1954. Cependant ce mode de contamination n'est pas exclusif puisque l'on décrit des cas chez l'enfant, en dehors de tout abus sexuel.

En effet, la contamination n'est pas toujours d'origine sexuelle. La transmission du virus peut se faire lors de l'accouchement si la mère est porteuse de condylomes, ou à partir de verrues cutanées par auto-inoculation ou hétéro-inoculation ou encore par des objets contaminés.

L'incubation est de l'ordre de 3 semaines à 8 mois, mais l'infection peut rester latente et ne se manifester cliniquement que des années après. S'observant à tout âge, le pic de fréquence se situe entre 17 et 33 ans.

Souvent discrets, les symptômes révélateurs ne sont retrouvés que dans 30 % des cas. Un léger prurit peut signaler l'apparition des lésions. Lorsqu'il devient plus intense, il doit faire rechercher une candidose associée qu'il convient de traiter afin d'éviter d'une part une pérennisation des lésions, et d'autre part des accidents d'intolérance aux traitements locaux irritants. De petites hémorragies spontanées ou déclenchées par les rapports sont parfois mentionnées en cas de condylomes situés dans la région vestibulaire ou urétrale. Enfin, la topographie et le volume des condylomes peuvent être cause de dyspareunies.

Les aspects cliniques des condylomes vulvaires et périnéaux sont très variés. L'aspect le plus typique est celui de « crêtes-de-coq », papillomes rosés en zone muqueuse, grisâtres en région semi-muqueuse, à surface hérissée de petites verrucosités kératosiques et rugueuses au toucher, très facilement reconnaissables.

Il n'en est pas de même pour des lésions plus discrètes qui sont souvent méconnues ou confondues. Ainsi sur la muqueuse vestibulaire, les condylomes se présentent parfois comme des papilles érythroplasiques ou sous forme de petites papilles digitiformes rosées, à peine kératosiques, disposées en amas ou en nappes et difficiles à différencier d'une papillomatose vestibulaire physiologique.

Ces papilles vestibulaires physiologiques se présentent comme des élevures « en doigt de gant » de la couleur de la muqueuse avoisinante,

molles au toucher, de distribution généralement symétrique. Elles ont chacune une base bien individualisée et ne blanchissent pas après acide acétique, contrairement aux condylomes vestibulaires qui tendent à confluer à leur base et à blanchir après acide acétique à 3 %. Des études récentes montrent bien que ces papilles vestibulaires se distinguent tant cliniquement qu'histologiquement et virologiquement des condylomes. Leur reconnaissance devrait pouvoir éviter des traitements agressifs et injustifiés.

Au niveau du méat urétral ainsi que dans la région hyménale, les condylomes prennent souvent un aspect érythroplasique et peuvent saigner au moindre contact. Ces lésions framboisées doivent être distinguées d'un ectropion du méat, beaucoup plus lisse et velvétique ou d'une tumeur maligne urétrale ou vestibulaire, généralement infiltrée et beaucoup plus hémorragique.

Sur le versant cutané, les formes papuleuses, pigmentées, à surface non ou peu verruqueuse, sont source d'erreur diagnostique avec des verrues séborrhéiques, des nævi et surtout avec une papulose bowénoïde.

Les condylomes vulvaires plans parfois confluent peuvent prendre des aspects leucoplasiques trompeurs. Leur caractère acuminé est parfois décelé par un examen soigneux à la loupe ou au colposcope. Néanmoins, au moindre doute, une biopsie s'impose afin d'éliminer un VIN. À l'inverse, un condylome pédiculé peut prendre l'aspect d'un *molluscum pendulum* lorsqu'il siège sur le périnée.

Chez la fillette et chez la femme âgée, il n'est pas rare d'observer des lésions muqueuses génitales papuleuses, rosées ou grisâtres, à surface arrondie, sèches au toucher et ressemblant à des verrues vulgaires.

Chez la femme enceinte, chez la diabétique insulinodépendante, et surtout chez les immunodéprimés, en particulier les sujets HIV+, les condylomes tendent à proliférer, à devenir confluent et à former de volumineuses masses verruqueuses, grisâtres, suintantes et malodorantes du fait d'une surinfection quasi constante. Sur ce terrain, les récurrences rapides après un traitement correct sont fréquentes.

Alors que les frottis cervico-vaginaux sont très fiables dans le dépistage des condylomes cervicaux, ils n'ont aucune valeur au niveau vulvaire. À l'inverse, la biopsie est le plus souvent caractéristique et elle oppose une remarquable unité histologique face à la diversité clinique. Histologiquement, la lésion se traduit par une hyperplasie épithéliale sans atypies cellulaires, avec acanthose et papillomatose, cette dernière pouvant manquer dans les condylomes plans. Sa spécificité tient à la présence dans les assises superficielles de l'épithélium de grosses cellules

rondes, claires à noyau central souvent pycnotique, qui correspondent aux cellules infectées par le virus.

Qu'il s'agisse de condylomes vulvo-périnéaux typiques ou atypiques cliniquement, il faut toujours rechercher une MST associée, faire une sérologie HIV et un bilan d'extension : frottis cervico-vaginaux voire colposcopie, et anoscopie en cas de condylomes péri-anaux. L'examen du/ou des partenaires s'impose, mais il n'est pas toujours réalisable. La fréquence de lésions du même type chez le conjoint est très différemment appréciée d'un auteur à l'autre (70 à 30 % des cas). En effet, la contamination peut être ancienne, remontant aux premiers rapports, l'infection restant latente ou pouvant ne se manifester cliniquement que des années après le contagé.

1.1. Condylomes vulvaires et dysplasies vulvaires et/ou cervicales

Les associations entre lésions vulvaires bénignes et lésions vulvaires et/ou cervicales dysplasiques sont loin d'être exceptionnelles ; elles doivent être recherchées systématiquement tant au niveau de la vulve (cf. papulose bowénoïde) qu'au niveau du col. Enfin, il faut savoir que des antécédents de végétations vénériennes exposent plus ultérieurement au risque de dysplasie du col, certains sujets particulièrement réceptifs aux HPV peuvent héberger plusieurs HPV différents.

1.2. Condylomes vulvaires et grossesse

L'immunodépression de la grossesse semble favoriser la multiplication des condylomes et leurs récurrences après traitement, mais leur régression spontanée dans le post-partum est loin d'être constante. Les infections à HPV n'ont pas d'effets tératogènes, mais elles exposent la mère et l'enfant à d'autres risques. À terme, de volumineux condylomes vulvo-vaginaux volontiers surinfectés sont source d'hémorragies parfois difficiles à contrôler, ou encore réalisent un obstacle praevia.

Par ailleurs, une relation certaine est établie entre condylomes maternels et condylomes du nourrisson voire de l'enfant, ainsi qu'avec les papillomatoses laryngées de l'enfant. En ce qui concerne ces derniers, les données virologiques montrent que les HPV en cause sont HPV6 ou HPV11, agents respectifs des condylomes acuminés et des condylomes plans. Cette contamination paraît avoir lieu lors de l'accouchement par voie basse qui favorise l'inhalation des virus par le nouveau-né.

I.3. Traitement des condylomes vulvaires

Avant d'aborder dans le détail les divers traitements, il convient de souligner la nécessité de rechercher une MST associée.

Le traitement des condylomes est essentiellement local. Les méthodes chimiques reposent sur l'utilisation d'agents antimétaboliques comme le podophyllin, la podophyllotoxine (Condyline®) ou le 5-fluorouracile (Efudix®). Le seul traitement à visée antivirale est l'imiquimod. Ce produit s'applique le soir au coucher puis doit être éliminé par lavage au réveil, ceci trois fois par semaine durant 2 à 3 mois. Il semble réduire les risques de récurrences, car il « restaure » l'immunité antivirale locale.

Les méthodes physiques comportent la cryothérapie par azote liquide, l'électrocoagulation et la vaporisation par laser CO₂.

Ce n'est qu'après un bilan d'extension locorégionale soigneux que les indications thérapeutiques pourront être posées car elles dépendent du siège des lésions.

La cryothérapie par azote liquide ou par cryochirurgie donne des résultats très positifs dans le traitement des condylomes périnéaux.

L'acide trichloracétique à 50 % a été préconisé par les auteurs anglo-saxons, en particulier pour le traitement des condylomes muqueux.

Les procédés physiques, comme l'électrocoagulation et le laser CO₂ sont généralement employés en cas d'échec des précédents. Lorsque les lésions sont localisées ou paucifocales, l'intervention peut se faire sous anesthésie locale en une ou plusieurs séances. Lorsqu'elles sont profuses, une anesthésie générale est nécessaire ; dans ces cas, les suites opératoires sont pénibles et la cicatrisation prend trois à quatre semaines. En cas de lésions très étendues, il est parfois nécessaire de traiter en deux temps pour éviter des synéchies, en particulier au niveau de la fourchette et du vestibule.

Enfin, il faut savoir qu'aucun traitement ne met à l'abri des récurrences et que des lésions relativement étendues et récurrentes doivent faire pratiquer une sérologie HIV.

II. TUMEUR DE BUSCKE-LOWENSTEIN

La fréquence de cette tumeur est mal connue ; environ 200 cas ont été rapportés dans la littérature, ils ont été observés à la vulve, sur le scrotum et la région péri-anale. Le condylome géant (BL) a un potentiel

évolutif local très agressif, il est d'ailleurs actuellement assimilé au carcinome verruqueux. La transformation maligne en carcinome épidermoïde invasif a été constatée dans quelques cas. Son origine virale est actuellement démontrée, et l'on met ici en évidence des HPV6 et 11. La tumeur de BL survient à tout âge après la puberté, elle a été décrite de 18 à plus de 80 ans.

La tumeur de BL de la vulve débute en général sur une grande lèvre. Elle est faite de lésions condylomateuses blanchâtres, grisâtres et rosées qui augmentent de volume plus ou moins rapidement pour former une masse végétante en « chou-fleur » à base d'implantation large et qui s'étend peu à peu à l'ensemble des lèvres, au vagin, au méat urétral et au pourtour anal. Des suintements ou des saignements sont possibles en cas d'ulcération ou de surinfection. Des adénopathies inguinales unies ou bilatérales sont souvent présentes, surtout en cas de surinfection.

L'examen histologique montre une hyperpapillomatose exo- et endophytique avec une hyperacanthose. L'épithélium est hyperplasique mais bien différencié, sans atypies cellulaires ; la polarité, la stratification et la maturation cellulaires sont normales. Dans les couches superficielles, on retrouve souvent des cellules koilocytaires, évocatrices d'une infection à papillomavirus. Les digitations papillaires refoulent les tissus avoisinants, mais la membrane basale est respectée. Enfin, il existe un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire dans le chorion sous-jacent. Cette bénignité histologique contraste avec l'aspect clinique très inquiétant. Cependant, la certitude de la bénignité de la tumeur ne pourra être confirmée que par l'examen de coupes sériées de toute la pièce opératoire. En effet, la transformation maligne constitue un des risques évolutifs. L'association à un carcinome invasif est marquée par la rupture de la membrane basale et l'envahissement de la lamina muqueuse sous-jacente par des nids irréguliers de cellules kératinisées présentant des atypies cytonucléaires marquées. Dans d'autres cas, l'aspect est celui d'un carcinome épidermoïde kératinisé invasif bien différencié. La fréquence de cette transformation maligne est difficile à évaluer.

La présence d'ADN de papillomavirus a souvent été mise en évidence. Il s'agit d'ADN d'HPV6 ou HPV11 ; les recherches d'HPV16 et 18 sont toujours négatives. Toutefois dans certains cas, les recherches virales restent négatives.

Le meilleur traitement de la tumeur de BL est l'exérèse chirurgicale complète de toutes les lésions. Un bilan préopératoire permet d'évaluer l'extension tumorale : examen gynécologique, rectoscopie éventuellement et recherche d'adénopathies ; le scanner est utile pour apprécier

l'extension en profondeur et les relations de la tumeur avec les structures adjacentes. L'examen anatomopathologique confirme le caractère complet ou non de l'intervention ; si l'exérèse est incomplète une reprise chirurgicale s'impose pour éviter les récidives.

Toute adénopathie cliniquement palpable doit être prélevée lors de l'intervention ; si l'examen extemporané est positif, l'évidement de la chaîne s'impose. En fait dans la majorité des cas, il s'agit d'adénopathies inflammatoires.

Quant à la radiothérapie, elle est déconseillée car elle est susceptible d'induire une poussée évolutive ou une transformation maligne.

III. VIN : VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

III.1. Terminologie et classification

Le terme de néoplasie intraépithéliale de la vulve (*vulvar intraepithelial neoplasia* ou VIN) définit les néoplasies intraépithéliales précarcinomeuses, développées à partir des kératinocytes. Ainsi, la maladie de Paget et les proliférations mélanocytaires en sont exclues. Le terme de VIN ne correspond pas à une entité isolée. Il recouvre plusieurs entités cliniques et anatomopathologiques différentes et tend à remplacer les appellations plus anciennes de maladie de Bowen, érythroplasie de Queyrat, papulose bowénoïde, dysplasies, atypies ou carcinome *in situ*.

Au départ, la classification des VIN a été calquée sur celle des néoplasies cervicales (CIN). Un VIN est défini et caractérisé sur des critères purement histologiques : désorganisation et perte de l'architecture de l'épithélium avec atypies cellulaires, hyperchromasie, pléiomorphisme (anisocytose et anisocaryose), mitoses anormales et cellules monstrueuses. Si les anomalies cellulaires et architecturales se limitaient au tiers inférieur de l'épithélium, on parlait de VIN1, à sa moitié supérieure de VIN2 ou sur toute sa hauteur de VIN3. En fait cette classification, VIN1, VIN2 et VIN3 établie en 1976 par l'ISSVD (*International society for the study of vulvar disease*) a été abandonnée car il n'y a pas de passage de VIN1 à VIN2 puis VIN3.

Les VIN2 et VIN3 actuellement sont des lésions de « haut grade » comportant un risque invasif, contrairement au VIN1 qui n'est pas un précurseur du carcinome épidermoïde invasif de la vulve.

En 2005, l'ISSVD [1-3] modifie cette classification et retient les termes de « VIN usual type » et de « differentiated type VIN ». À ces deux types de VIN correspondent des lésions très différentes dans leur étiologie, leur morphologie, leur biologie, leurs aspects cliniques et leur potentiel malin.

Les VIN classiques ou uVIN, anciens VIN indifférenciés sont associés à des papillomavirus humains ou HPV oncogènes alors que les VIN différenciés (dVIN) ne sont pas viro-induits mais surviennent dans l'immense majorité des cas sur une dermatose préexistante (lichen scléreux voire lichen plan ou radiodermite).

III.2. Aspects anatomopathologiques des uVIN

L'aspect est ici celui d'un carcinome *in situ* peu différencié : l'épithélium est basophile avec une architecture désorganisée, il existe des atypies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium et l'on note fréquemment la présence de koilocytes, témoins d'une infection à HPV dans la couche granuleuse. L'atteinte des annexes est également possible. Certains auteurs subdivisent ces uVIN en deux groupes : VIN basaloïdes et VIN condylomateux.

Ces images histologiques renvoient à des aspects cliniques variés et surtout de pronostic bien différents, c'est pourquoi, contrairement aux Anglo-Saxons, nous préférons garder les termes cliniques de maladie de Bowen, de papulose bowenoïde et même d'isoler une variante à type de VIN confluent.

III.3. Étiopathogénie

Depuis ces dernières décennies, la fréquence des uVIN (ou VIN classiques) ne cesse de croître. Ils touchent souvent des femmes jeunes et certaines formes peuvent évoluer vers un cancer invasif vulvaire mais parfois aussi vers un cancer invasif anal. Environ un tiers des carcinomes épidermoïdes invasifs de la vulve surviennent sur un uVIN [4], les deux autres tiers apparaissent sur un dVIN survenant sur une dermatose préexistante chez des femmes généralement plus âgées. Le potentiel malin des dVIN est plus important que celui des uVIN.

Comme les CIN, les uVIN sont associés dans la majorité des cas à une infection à HPV dits oncogènes (excluant donc les HPV6 et 11) ; les HPV en cause sont le plus fréquemment HPV16 et HPV18, mais on peut aussi retrouver des HPV31, 33, 39, etc.).

Si cette notion est intéressante sur le plan carcinologique, elle ne présente aucun intérêt dans la pratique clinique car il n'y a pas de parallélisme entre le type de virus, l'aspect clinique et le potentiel invasif ou non de la ou des lésions ; il faut éviter de faire ces recherches virologiques inutiles et onéreuses.

En revanche, chez ces femmes porteuses d'HPV oncogènes, il faut rechercher d'autres localisations du virus en particulier au niveau du col voire du vagin ou de l'anus.

Comme autres co-facteurs on retrouve, comme pour les CIN, le tabagisme et parfois des déficits immunitaires sur lesquels nous reviendrons.

À une image histologique monomorphe de dysplasies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium, correspondent des aspects cliniques et évolutifs très différents : la maladie de Bowen, la papulose bowénoïde et le VIN confluent.

III.4. Maladie de Bowen

Individualisée en 1921 par Jessner (Bowen décrit en 1912 l'affection cutanée qui porte son nom), la maladie de Bowen vulvaire touche le plus souvent la femme ménopausée. Elle est parfois prurigineuse ou cause de sensations de cuisson ou de brûlures ; mais elle peut rester asymptomatique, découverte lors d'un examen gynécologique systématique.

La lésion est uni- ou paucifocale, muqueuse et/ou cutanée, en plaques. Cette ou ces plaques sont bien limitées en périphérie, polycycliques, rouges (forme érythroplasique), blanches (forme leucoplasique), érythroleucoplasiques et/ou pigmentées, légèrement en relief.

L'aspect rouge est celui d'une érythroplasie vulvaire, équivalent de l'érythroplasie de Queyrat décrite chez l'homme. Elle pose le problème diagnostique d'une lésion érythroplasique d'une dermatose vulvaire comme le lichen plan, le lichen scléreux ou une vulvite inflammatoire et l'examen anatomopathologique en permet la distinction.

Les formes leucoplasiques et érythroleucoplasiques posent un problème diagnostique d'avec un lichen scléreux ou d'une maladie de Paget.

L'évolution se fait vers l'extension en surface mais aussi parfois, dans 5 à 20 % des cas vers une extension au chorion avec une phase de micro-invasion puis d'invasion franche. On peut suspecter une évolution vers l'invasion devant l'existence d'une lésion bourgeonnante, d'une ulcération infiltrée ; mais parfois cette invasion n'est détectée qu'à l'examen histologique.

Le meilleur choix thérapeutique est donc l'exérèse chirurgicale simple de la ou des lésions. L'association avec un CIN n'est pas fréquente dans cette forme. Un suivi régulier s'impose pour dépister d'éventuelles récurrences.

III.5. La papulose bowénoïde

Individualisée en 1978 chez l'homme par Wade et Kopf pour décrire des lésions condylomateuses des organes génitaux externes multiples, d'évolution bénigne, pouvant même régresser spontanément, mais correspondant à une image histologique de carcinome *in situ*, elle s'observe aussi chez la femme jeune. La papulose bowénoïde touche des femmes âgées de 20 à 40 ans, peut même s'observer chez l'enfant. Elle est plurifocale, pouvant atteindre la région périvulvaire et/ou péri-anale et est souvent associée à des lésions dysplasiques du col ou à des banals condylomes génitaux. La papulose est souvent asymptomatique ou responsable d'un prurit modéré ou d'une gêne lors des rapports.

Les lésions sont multifocales à type de papules planes pigmentées de quelques millimètres de diamètre ou de lésions pseudo-condylomateuses rosées, rouges ou violacées à surface lisse, squameuse ou verruqueuse. Les éléments peuvent être isolés les uns des autres ou confluer en placards papuleux avec une surface érythémateuse, parfois leucoplasique pigmentée ou polychrome.

Le diagnostic se pose avec de simples condylomes, un lichen plan, des nævi ou des verrues séborrhéiques et la biopsie reste indispensable.

Du fait du caractère multicentrique de l'infection à HPV chez la femme jeune, un bilan complet s'impose : frottis cervico-vaginaux voire colposcopie, examen de la marge anale voire du canal anal.

L'évolution est dans l'extrême majorité des cas parfaitement bénigne et comparable à celle des condylomes : persistance, guérison spontanée ou après traitement, récurrences après traitement, quelle que soit la méthode utilisée. La destruction des lésions par applications d'imiquimod, de podophyllotoxine ou d'azote liquide et la destruction par électrocoagulation ou au laser CO₂ donnent de bons résultats cosmétiques.

III.6. VIN confluents

Il n'en est pas de même des VIN dits confluents que nous tenons à isoler et qui surviennent souvent sur un terrain immunodéprimé et

qui comportent un risque invasif important. Les lésions sont chroniques et récidivantes après traitement. Elles sont prurigineuses voire douloureuses et fissuraires. Elles réalisent des placards verrucoïdes, érythro-leucoplasiques plus ou moins pigmentés, à contours polylobés. Peu à peu, ils envahissent la muqueuse vulvaire et tendent à déborder en zone périnéale et péri-anale voire à distance. L'existence de zones ulcérées, infiltrées ou indurées doit faire craindre une invasion et doit faire pratiquer des biopsies.

Ces VIN confluents sont fréquemment associés à des lésions dysplasiques ou invasives du col ou de l'anus.

Un état d'immunosuppression est souvent constaté : maladie de Hodgkin, leucémie, lymphome, traitement immunosuppresseur pour maladie auto-immune ou transplantation d'organes, polyarthrite rhumatoïde, lupus, thrombopénie auto-immune. Ces VIN s'observent plus fréquemment chez les femmes HIV+ ou porteuses du SIDA. Enfin nous avons observé plusieurs cas chez des femmes ayant un déficit idiopathique en CD4, d'où l'intérêt d'un dosage systématique des CD4 et des CD8.

Il n'existe aucune tendance à la régression spontanée et l'évolution est dominée par le risque d'apparition d'un ou de plusieurs foyers de carcinome micro-invasif ou invasif non seulement au niveau de la vulve mais aussi de l'anus.

Le traitement est mal codifié mais doit être chez ces femmes jeunes le moins mutilant possible : exérèse limitée lorsque cela est possible.

Les applications d'imiquimod doivent toujours être essayées en première intention ou relais en cas de récidives après chirurgie ou laser CO₂. L'efficacité de l'imiquimod dans les uVIN a été montrée dans plusieurs études [5-7]. Les traitements ont duré de 3 à 32 semaines et le suivi allait d'une semaine à plus de 30 mois. Les résultats globaux montrent une régression complète dans 26 à 100 des cas, une régression partielle dans 0 à 60 % des cas et la survenue de récidives dans à 37 % des cas. Les effets secondaires les plus fréquents sont des irritations et des brûlures passagères ; il ressort aussi de ces études que le taux de récidives est plus faible après l'utilisation d'imiquimod qu'après exérèse ou laser CO₂.

On peut retenir deux études imiquimod *versus* placebo : celle de Mathiesen en 2007 sur 32 patientes avec dans 29 % des cas des lésions de VIN multifocales, qui montre une guérison complète dans 81% des cas avec suivi d'un an, et celle de van Seters en 2009 portant sur 52 patientes porteuses de lésions de VIN multifocales dans 100 % des cas, qui constate une guérison complète dans 40 % des cas avec un

suivi d'un an. Aucune guérison ni régression n'est observée avec le placebo.

Lorsqu'il existe des lésions suspectes : ulcération fixe, lésion infiltrée à la palpation, des biopsies multiples s'imposent à la recherche d'une micro-invasion voire d'une invasion franche.

En cas de micro-invasions inférieures à 1 mm, l'exérèse de la zone suffit mais en cas d'invasion franche la vulvectomie radicale doit être envisagée.

Quels que soient les traitements, ces formes extensives justifient une surveillance très régulière tri- ou quadri-annuelle avec examens réguliers du col, du vagin et de l'anus car sur tous ces sites peut se développer un cancer invasif.

Actuellement on peut espérer réduire la fréquence de ces uVIN par les vaccinations antHPV, les premiers résultats des études prospectives sur le vaccin quadrivalent anti-HPV16, 18, 6 et 11 sont très encourageants.

Bibliographie

- [1] Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
- [2] Preti M, van Seters M, Sideri M, van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:845-61.
- [3] Van den Nieuwenhof HP, van Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:131-56.
- [4] Van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia 111 based on enough evidence? A systemic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncology* 2005;97:545-51.
- [5] Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double blind study. *Gynecol Oncol* 2007;107:219-22.
- [6] Lavazzo C, Pitsouni E, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;101:3-10.
- [7] Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antnisen C, Blok WGV, van Beurden M, Helmerhorst TJM. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomised controlled trial. *Gynecol Oncol* 2011;121:157-62.