



Une nouvelle classification des néoplasies intraépithéliales vulvaires

Rev Med Suisse 2008; 4: 2281-5

S. Gerber
D. Tonna
Sienkiewicz
J.-F. Delaloye

Dr Stefan Gerber
Pr Jean-François Delaloye
Département de gynécologie-
obstétrique
CHUV, 1011 Lausanne
stefan.gerber@chuv.ch

Dr Denise Tonna Sienkiewicz
Rue des Uttins 1C, 1110 Morges

A new classification of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)

Vulvar cancer is a rare disease and its screening is depending on the quality and the relevance of our clinical examination. Incidence of vulvar cancer and especially precancerous lesions, vulvar intraepithelial neoplasias (VIN), increased during these last years. The new terminology of vulvar intraepithelial neoplasia will help us to identify high risk groups which could develop a cancer: *usual and differentiated* VIN. An early diagnosis is essential to propose an adequate treatment. Management is a major point according to the rising incidence of these lesions in younger women. Until we can observe a benefit from the vaccination against human papillomavirus, we must increase the quality of screening by a careful examination of the vulva.

Le cancer de la vulve est une maladie rare et son dépistage ne dépend que de la qualité et de la pertinence de l'examen clinique. On assiste depuis quelques années à une augmentation de l'incidence de ce cancer et des lésions précancéreuses surtout, appelées néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN). Une nouvelle classification a été proposée qui devrait permettre d'identifier les groupes à risque de développer un cancer: les VIN *communs* et les VIN *différenciés*. Il importe de poser précocement un diagnostic, afin de proposer un traitement adéquat. Ce dernier point a son importance, puisque ces pathologies vulvaires touchent des femmes de plus en plus jeunes. Avant de pouvoir constater le bénéfice de la vaccination contre le papillomavirus humain, il est de notre ressort de mieux dépister ces VIN.

INTRODUCTION

Les pathologies vulvaires peuvent être à l'origine de problèmes aigus et chroniques, interférant de manière importante avec la qualité de vie et l'activité sexuelle des patientes atteintes.¹ L'origine de ces pathologies est multiple: infectieuse (papillomavirus humain ou HPV, herpes simplex virus, candida), allergique, inflammatoire ou autoimmune. La symptomatologie est relativement simple, les patientes se plaignant surtout de prurit, de brûlures ou de douleurs. La prise en charge de

ces pathologies est pluridisciplinaire. Elle fait intervenir les gynécologues, les dermatologues, les généralistes, les pathologistes et les microbiologistes.

Le diagnostic des pathologies vulvaires est important car certaines sont des précancéreses. Alors que le cancer de la vulve ne représente que 3 à 4% des cancers génitaux et 0,5% environ de tous les cancers pour un âge moyen du diagnostic de 70 ans,² l'incidence des néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) a fortement augmenté au cours de ces dix dernières années. Les femmes touchées sont toujours plus jeunes.³ Ce constat nous oblige donc à diagnostiquer plus tôt ces précancéreses, afin d'offrir un traitement le moins invasif possible. Pour mieux clarifier ces pathologies, une nouvelle classification des néoplasies intraépithéliales vulvaires a été établie. Nous nous devons d'en connaître la terminologie.

CLASSIFICATION DES NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES VULVAIRES

En 1986, la Société internationale des études des pathologies vulvaires (ISSVD) a proposé une classification des VIN, établie sur un concept analogue aux pathologies du col utérin.⁴ Elle définissait des lésions précancéreuses de grade progressif, allant d'un VIN 1 à un VIN 3, en relation avec des anomalies cytologiques et nucléaires envahissant progressivement toute l'épaisseur de l'épithélium. Elle assimilait les lésions VIN 3 différenciés au carcinome in situ en présence d'une néoplasie dans un contexte de lichen. Elle distinguait enfin les cancers vulvaires micro-invasifs des cancers invasifs.



Vingt ans plus tard, forte de l'expérience clinique, de la précision des diagnostics histologiques et des nouvelles connaissances en virologie, concernant les différents types de papillomavirus humains (HPV), l'ISSVD a proposé une nouvelle classification, qui tient compte de trois éléments importants (tableau 1).⁵⁻⁷

Premièrement, la notion de progression d'un VIN 1 en un VIN 3 est remise en question. Les lésions VIN 1 étant essentiellement induites par une infection à HPV à bas risque, responsable de pathologies bénignes, on les classe aujourd'hui sous le terme de *condylome plan*. Deuxièmement, les VIN 2 et les VIN 3, dans lesquels on identifie du HPV à haut risque, constituent un groupe à risque d'évoluer vers un cancer, appelé VIN *communs*. Ce groupe nécessite un suivi régulier et une prise en charge plus stricte. Troisièmement, il existe un groupe de lésions vulvaires sans relation avec une infection à HPV, mais survenant essentiellement dans un contexte d'un lichen scléreux et présentant un potentiel certain d'évoluer vers un cancer chez les patientes plus âgées notamment ; ce sont les VIN *différenciés*.

Cette nouvelle classification a le mérite d'intégrer la clinique au diagnostic histologique. Elle permet d'identifier les groupes à risque, en distinguant les pathologies essentiellement bénignes des pathologies ayant un potentiel d'évolution néoplasique.⁸ La prise en charge thérapeutique est ainsi mieux adaptée et permet d'éviter de sur-traiter ou de sous-traiter les patientes.

Tableau 1. Classification des néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de l'ISSVD

ISSVD 1986	ISSVD 2005	En relation avec
VIN 1	Condylome plan	HPV bas risque
VIN 2	VIN commun	HPV haut risque
VIN 3	VIN commun	HPV haut risque
VIN 3 différencié	VIN différencié	Lichen scléreux
	VIN inclassable	Type maladie pagétoïde

APPROCHE PRATIQUE

Vignette 1

M^{me} V. est âgée de 39 ans. Elle consulte après avoir bénéficié d'un traitement antibiotique pour une infection urinaire. Elle n'a pas de plaintes particulières. L'examen met en évidence une zone blanche sur la fourchette vulvaire, bien délimitée et mesurant 1,5 x 1 cm. La biopsie révèle un VIN 2 (*commun*) qui est excisé en anesthésie locale. Un an et demi plus tard, deux nouveaux foyers de VIN 1 (*condylome plan*) sont biopsiés sur la fourchette ; on la traite par des applications bi-hebdomadaires de crème d'imiquimod (Aldara). Ce traitement provoque des brûlures locales, mais il est poursuivi deux mois malgré la mauvaise tolérance. Le contrôle à 6 mois est normal. Deux ans plus tard, une nouvelle zone suspecte apparaît, qui correspond à un VIN 2 (*commun*) à la biopsie. Un traitement par crème d'imiquimod est refusé par la patiente, qui accepte le laser. Le contrôle à dix-huit mois est normal.

La nouvelle classification insistant davantage sur l'aspect clinique des VIN, son utilisation devrait faciliter l'identification et la prise en charge des patientes à risque. Deux profils de patientes susceptibles de développer un cancer vulvaire se dessinent. Il s'agit des patientes présentant un VIN *commun* et les patientes porteuses d'un VIN *différencié* (tableau 2).

Le groupe des VIN *communs* est constitué de jeunes femmes infectées par du HPV à haut risque (HPV 16 surtout), se plaignant le plus souvent d'une gêne, voire d'un prurit bien localisé ayant résisté à tous les traitements topiques antifongiques (vignette 1). L'examen gynécologique met en évidence une lésion uni- ou multifocale, qui peut être légèrement érythémateuse ou plus fréquemment blanchâtre avec une irrégularité des plis (figure 1). Un aspect érosif et infiltré de la lésion constitue un signe de gravité.

Tableau 2. Profil des patientes présentant une lésion vulvaire à risque de développer un cancer
VIN : néoplasie intraépithéliale vulvaire. HPV : papillomavirus humain.

	VIN communs	VIN différenciés
Base	HPV induit	Lichen scléreux
Origine des cancers	30%	70%
Age	Jeune	Avancé
Site	Uni-, multifocal	Unifocal ± étendu
Aspect	Varié	Erosif, hyperkératosique
Plaintes	Multiples • prurit 30% • douleurs 25% • gêne 80%	Récurrentes • prurit 50% • saignement 20% • brûlures 80%

Vignette 2

M^{me} P. est âgée de 67 ans. Elle présente une irritation vulvaire, augmentée par le port de pantalons. L'examen montre une atrophie cutanée vulvaire, un accollement des petites lèvres, rétrécissant de manière importante l'introitus, ainsi qu'une zone de leucoplasie sus-urétrale. La patiente dit être soulagée par une automédication de crème contenant des corticoïdes. La biopsie de la zone sus-urétrale révèle un lichen scléro-atrophique, sans cellules suspectes. La patiente est traitée par des applications de crème de bétaméthasone en doses dégressives. Les contrôles ultérieurs permettent de constater que la situation est stable. L'atrophie reste marquée, mais la patiente est peu symptomatique. Douze ans plus tard, M^{me} P. consulte en urgence pour des démangeaisons vulvaires intenses. La vulve est rouge et présente de multiples excoriations, des fissures et de nombreuses zones de lichénification. Le traitement consiste en des applications de crème de clobétasol. Trois semaines plus tard, l'amélioration est spectaculaire. Les excoriations et les zones de leucoplasie ont disparu. Il persiste une atrophie marquée avec rétrécissement important de l'introitus sans induration, ni zone suspecte. Un an plus tard, la situation est toujours stable. La patiente applique de la crème pendant quelques jours en cas de récurrence d'irritations. Elle est informée qu'elle doit consulter en cas de lésion persistante. Au vu de son âge, elle est incluse dans un programme de surveillance annuelle.

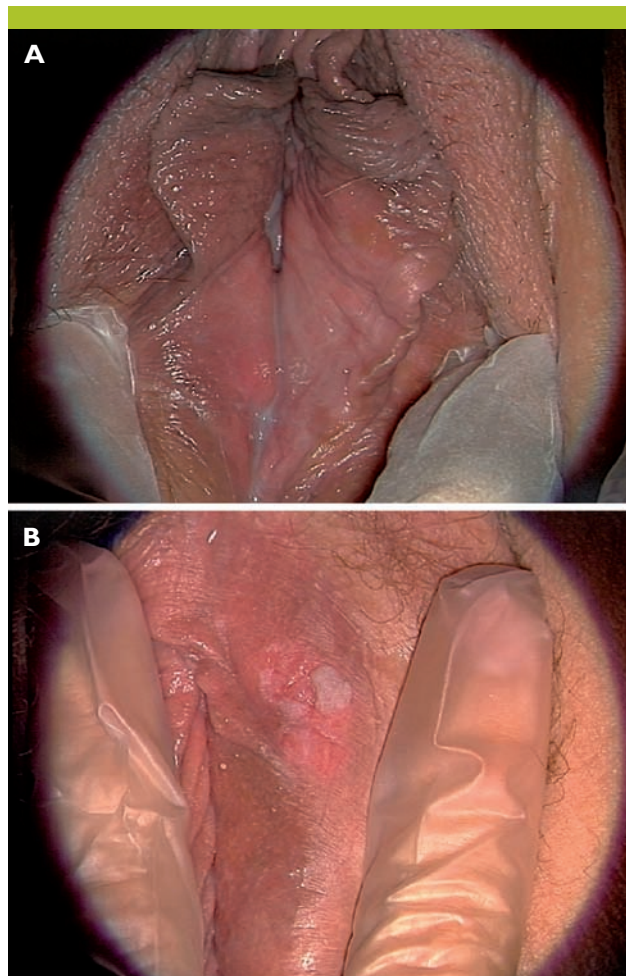


Figure 1. Néoplasies intraépithéliales vulvaires induites par du HPV haut risque
VIN commun (A) et VIN commun avec des signes de gravité (B).

Le deuxième groupe à risque, celui des VIN *différenciés*, se compose généralement de femmes âgées de plus de 70 ans, présentant une pathologie vulvaire chronique depuis plusieurs années, non induite par du HPV. La lésion initiale est un lichen scléreux qui peut s'étendre largement, notamment vers la marge anale. Ces patientes se plaignent de brûlures et d'un prurit invalidants (vignette 2); elles présentent parfois des pertes de sang. L'examen gynécologique révèle en général une peau fine, enflammée, ainsi qu'une lésion étendue, mal délimitée pouvant présenter par endroits des plaques érythro-leucoplasiques (figure 2). Un aspect érosif et la persistance d'une inflammation résistant à tout traitement sont une nouvelle fois des signes de gravité. Le risque d'évolution vers un cancer est d'environ 5 à 9%.⁹

DIAGNOSTIC

L'examen clinique permet souvent de reconnaître la pathologie. L'application d'acide acétique à 5% est peu contributive à cause de l'inflammation. Bien que certaines études aient pu démontrer un bénéfice de la cytologie vulvaire, cette dernière n'est pas encore reconnue comme moyen de dépistage. La colposcopie permet de bien localiser la lésion et de cibler la zone à biopsier, car seule une

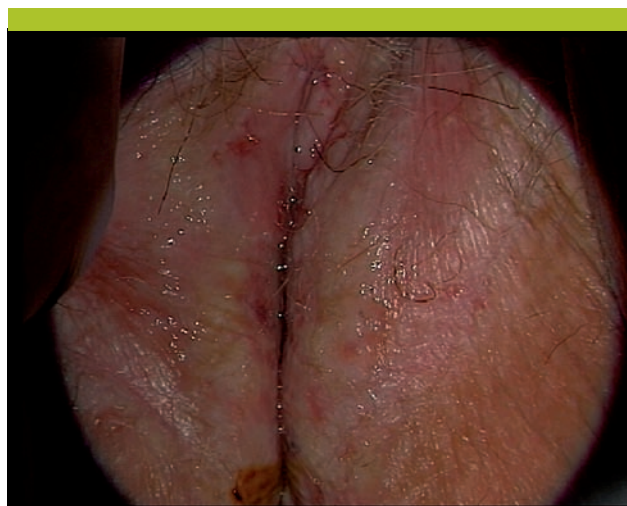


Figure 2. Lichen scléreux atrophique étendu de la vulve, classé comme VIN différencié

biopsie permet de poser un diagnostic définitif. Il est important de l'effectuer sous anesthésie locale au moyen d'une «punch-biopsie» de 5 mm de diamètre, afin d'améliorer la qualité de l'examen histologique. Ce geste doit être pratiqué chaque fois que l'on a un doute sur la nature de la lésion et chaque fois que celle-ci résiste à un traitement!

TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

L'importance d'un diagnostic précoce chez ces jeunes patientes présentant un VIN commun est de pouvoir leur offrir un traitement conservateur. On propose en première intention une application locale deux à trois fois par semaine d'un immunomodulateur, l'imiquimod (Aldara), qui offre de bons résultats.¹⁰ Le traitement au laser représente une seconde option, alors que l'excision au bistouri devrait être réservée aux cas récidivants ou lorsque la patiente présente des signes de gravité. Bien que prometteuse, la photothérapie ne constitue pas encore un standard de traitement accessible partout. Un suivi colposcopique tous les six mois est recommandé pour ces patientes.

Le traitement d'un VIN *différencié* est encore controversé.¹¹ Une application de corticoïdes a souvent un bon effet sur la composante inflammatoire. L'adjonction d'une crème à base d'hormones (œstriol ou propionate de testostérone) a un effet stimulant sur la muqueuse et la peau. La durée du traitement dépend de l'évolution de l'affection. Ces patientes doivent être reconstruées après quatre mois.

EVOLUTION ET TENDANCE ACTUELLE DES VIN

Vignette 3

M^{me} T. a 82 ans. Elle est traitée pour une hypertension artérielle. Elle mentionne des démangeaisons vulvaires à son médecin généraliste, qui l'adresse au gynécologue. Son dernier contrôle gynécologique date de plus de dix ans. Les démangeaisons ont commencé il y a «quelques



mois». L'examen montre une lésion excoriée et kératinisée, englobant les grande et petite lèvres droites, mesurant 2 cm, jouxtant l'introitus vaginal et l'urètre. Des biopsies révèlent un VIN 3 (*commun*) et du carcinome épidermoïde. L'IRM montre l'infiltration vulvaire droite et de la partie distale de l'urètre, sans adénopathies. On pratique une vulvectomie radicale et une recherche de ganglions sentinelles, ainsi qu'une résection de l'urètre distal. L'analyse histologique confirme le diagnostic de carcinome épidermoïde invasif moyennement différencié et de VIN 3 (*commun*). Les deux ganglions sentinelles sont négatifs. Les suites postopératoires sont simples. L'évolution à un an est bonne, sans signes de récurrence locale. Les mictions et la continence urinaire ne posent pas de problèmes.

Ces dix dernières années ont été marquées par une augmentation significative de l'incidence des VIN et des cancers de la vulve, notamment chez les plus jeunes femmes.^{12,13} Une étude allemande, stratifiant ses résultats sur des périodes d'environ dix ans depuis 1980, a montré une diminution significative de l'âge moyen de femmes souffrant d'un cancer de la vulve (passant de 65,6 ans à 57 ans) et quasiment un quadruplement de la proportion de femmes de moins de 50 ans atteintes (passant de 11,3% à 41,2%).¹³ Un changement de site des lésions a été constaté aux dépens surtout de la moitié supérieure de la vulve et de la région périclitoridienne. Cette tendance est la même à notre consultation spécialisée. Ce fait doit nous inciter à dépister précocement les précancérose vulvaires, afin d'éviter une évolution vers un carcinome épidermoïde (vignette 3).

CONCLUSION

La nouvelle classification des néoplasies intraépithéliales vulvaires est davantage liée à l'aspect clinique. Elle permet de faire la distinction entre les VIN *communs* et les VIN *différenciés*, lésions à risque de développer un cancer. L'augmentation de l'incidence des lésions précancéreuses chez les jeunes femmes doit nous motiver à une détection précoce. Un examen minutieux de la vulve, associé à une biopsie d'une lésion suspecte ou présentant un critère de sévérité, doit faire partie de notre routine. Les campagnes mondiales de vaccination contre le HPV, ainsi que les résultats obtenus sur les lésions anogénitales¹⁴ doivent faire espérer une diminution des VIN communs, dans lesquels on identifie du HPV 16 ou 18 dans environ 80% des cas. L'impact clinique ne sera réel que dans dix à vingt ans ! Dans l'intervalle, nous devons améliorer la prévention et le dépistage précoce. ■

Implications pratiques

- > Tout prurit persistant doit être investigué
- > Toute lésion résistante à un traitement doit être biopsiée, afin d'exclure une néoplasie
- > Un suivi régulier doit être effectué pour tous les VIN communs et différenciés, qui sont des précancérose

Bibliographie

- 1 ACOG Practice Bulletin n° 93. Diagnosis and Management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol* 2008;111:1243-53.
- 2 Alkerman G, Dussour C, Haddad B, et al. Epidémiologie des néoplasies vulvaires intraépithéliales. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:1251-6.
- 3 Stroup AM, Harlan LC, Trimble EL. Demographic, clinical, and treatment trends among women diagnosed with vulvar cancer in the United States. *Gynecol Oncol* 2008;108:577-83.
- 4 Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD terminology committee. *J Reprod Med* 1986;31:973.
- 5 * Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
- 6 Leroy JL, Vinatier D, Collier F, Thomas. Diagnostic d'une néoplasie intraépithéliale vulvaire. *Gynecol Obstet*

Fertil 2008;36:190-9.

7 ** Bergeron C. Nouvelle terminologie histologique des néoplasies intraépithéliales de la vulve. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:74-8.

8 ** Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 2006;10:161-9.

9 Carlson JA, Ambros R, Maltetano J, et al. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: A cohort, and investigation study with historical perspective; implication for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol* 1998;29:932-48.

10 Preti M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:845-61.

11 * Jones RW, Scurry J, Neil S, MacLean AB. Guideline for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:

496.e1-3.

12 Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: The influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448-52.

13 ** Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl J, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008;109:340-5.

14 * Jaura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) Li virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: A combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.

* à lire

** à lire absolument