

Prise en charge des carcinomes in situ de la vulve (VIN III) (maladie de Bowen et papulose bowénoïde). G. Body

Les carcinomes in situ de la vulve (CISV), ou mieux VIN III (Vulvar Intraepithelial Neoplasia de grade III), représentent une entité pathologique peu fréquemment rencontrée, le plus souvent chez la femme âgée et de moins en moins rarement chez la femme jeune.

L'une de ses principales caractéristiques est sa grande diversité clinique, qu'il s'agisse de son mode d'expression, de son allure évolutive ou de sa prise en charge thérapeutique. Cette grande diversité contraste avec une étonnante unité histologique, traduisant l'influence prépondérante du terrain sur lequel elle s'exprime.

Il est classique d'opposer deux grandes formes

- la forme de la femme ménopausée (maladie de Bowen),
- et celle de la femme jeune (papulose bowénoïde), qui n'ont pas la même expression clinique, la même évolution, ni le même traitement.

Elles peuvent s'associer à des lésions du même type du col utérin ou du vagin. Un bilan gynécologique complet s'impose dans tous les cas, comportant au minimum des frottis cervicaux et un bilan colposcopique cervicovaginal, ainsi qu'une anoscopie en cas de lésion(s) périanale(s). Le traitement ne peut être commencé que sur la base d'un diagnostic histologique précis.

La maladie de Bowen.

Elle survient principalement après la ménopause, se révélant habituellement par un prurit localisé à la zone pathologique, plus rarement par des brûlures vulvaires ou une dyspareunie.

Clinique.

L'aspect clinique est assez monomorphe. Les lésions se présentent sous forme d'une plaque rouge ou d'une lésion blanche. Elles siègent principalement sur la vulve, rarement sur le périnée et pratiquement jamais dans la région périanale. Elles sont le plus souvent uniques, parfois paucifocales.

Les principaux diagnostics différentiels sont : la lichénification, le lichen (scléroatrophique ou plan) et la maladie de Paget.

Evolution.

Elle n'a aucune tendance à la régression spontanée ; son évolution naturelle est l'extension et peut même se faire vers l'invasion (dans 20 à 30% des cas). Ce dernier risque paraît corrélé à l'âge et doit être suspecté devant l'apparition d'une induration à la palpation de la lésion: une biopsie s'impose alors.

Traitement.

Il repose sur l'exérèse chirurgicale complète de la (ou des) lésion(s). Les traitements destructeurs (comme la vaporisation au laser) sont totalement contraindiqués en raison du risque d'invasion qui passerait alors inaperçue. Il n'y a aucune place pour d'autres thérapeutiques non chirurgicales.

Celle-ci peut être faite au bistouri froid ou au laser CO2.

L'exérèse a deux objectifs

- elle doit être complète pour éviter les risques de récurrence ; les limites d'exérèse doivent passer en tissus sains, à 5 mm maximum en dehors des lésions ; en profondeur, l'exérèse doit être superficielle, passant dans le tissu cellulaire sous-cutané ;
- mais elle doit être aussi limitée que possible pour réduire les risques de séquelles (principalement dyspareunie orificielle). L'étendue de l'exérèse dépend principalement de l'étendue des lésions, allant de l'exérèse très localisée (excision simple) à l'hémivulvectomie voire la vulvectomie totale superficielle. Le temps de réparation est essentiel pour limiter les séquelles esthétiques et surtout fonctionnelles : on fait largement appel aux nombreux artifices qu'offrent la chirurgie plastique (lambeaux cutanés de proximité ou greffes de peau mince), tout particulièrement dans la partie postérieure de la vulve et au niveau du périnée.

La pièce opératoire doit ensuite être adressée orientée au pathologiste, qui vérifiera le caractère strictement intraépithélial de la lésion, éliminant une éventuelle invasion, et précisera si les berges de section passent en tissu sain ou non. Toutes ces précisions sont essentielles pour guider une éventuelle reprise chirurgicale.

La papulose bowénoïde.

Elle touche des femmes jeunes, se manifestant principalement par un prurit. On retrouve très souvent un terrain favorisant : tabagisme, maladie ou traitement entraînant une immunodépression.

Clinique.

L'aspect est polymorphe comportant des papules grises, roses et surtout pigmentées, ou des formations exophytiques verruqueuses ressemblant à des verrues séborrhéïques, s'accompagnant volontiers de condylomes acuminés. Ces lésions sont multifocales dans 75% des cas, pouvant donner par confluence des nappes plus ou moins étendues et aux couleurs bigarrées. Elles atteignent la vulve avec une prédilection pour le périnée et la région périanale, allant parfois jusqu'au niveau des fesses.

Evolution.

Elle peut être spontanément régressive, mais elle est surtout volontiers récidivante. Elle n'évolue vers l'invasion que de manière très exceptionnelle et dans des situations très particulières (terrain d'immunodépression). Toute modification faisant craindre l'apparition d'une infiltration impose la réalisation d'une biopsie pour contrôle histologique.

Traitement.

Les grands principes guidant le traitement reposent sur les notions suivantes

- les lésions sont volontiers multifocales et peuvent parfois s'étendre sur de grandes surfaces ;
- elles sont enfin volontiers récidivantes.

Un traitement inadapté peut en conséquence être volontiers mutilant, responsables de séquelles et ne réduisant pas pour autant le risque de récurrence(s), et ce pour des lésions ne comportant pas un risque évolutif grave, et donc ne le justifiant pas. Il faut donc trouver, surtout en cas de lésions étendues, un compromis entre un traitement pouvant avoir une tendance à être extensif et l'abstention thérapeutique avec surveillance attentive des lésions !

.Il repose essentiellement sur la destruction des lésions (principalement par vaporisation au laser) associée ou non à l'exérèse chirurgicale. La vaporisation des lésions passent au maximum à 5 mm en dehors des lésions, et en profondeur à 1 mm en zone muqueuse et 2 ou 3 mm en zone pileuse par rapport à l'épithélium adjacent normal. Pour les lésions peu nombreuses et peu étendues, l'exérèse chirurgicale suivie de suture est probablement la meilleure solution, permettant une cicatrisation rapide et peu douloureuse. En cas de lésions au contraire nombreuses et/ou étendues, la vaporisation au laser, volontiers en deux temps ou plus, est préférable malgré des suites opératoires plus douloureuses et plus longues. La cicatrisation a l'inconvénient d'être longue (4 semaines en moyenne) mais d'excellente qualité. ,

Les traitements n'ont qu'une place très réduite dans cette pathologie, en raison globalement de leur mauvaise tolérance et de leur modeste efficacité.

Traitements topiques contre-indiqués pendant la grossesse.

L. Machet, service de dermatologie, Hôpital Trousseau, CHU Tours Cedex.

La consommation de médicaments prescrits par le médecin ou en vente libre ne cesse d'augmenter. Les femmes enceintes sont elles aussi concernées par cette augmentation (1). Le risque de tératogénèse, et dans un moindre degré de foetotoxicité, est au premier plan. En effet le risque de survenue de malformations congénitales dans la population générale est important puisqu'il varie de 3 à 5 % des naissances selon les séries. Une étiologie médicamenteuse n'est démontrée que dans 5% des cas. Il s'agit de médicaments administrés par voie générale, orale ou injectable mais aussi de traitements topiques qui représentent 2,5 % à 10 % des prescriptions pendant la grossesse et dont le risque potentiel est souvent méconnu. Or ces médicaments appliqués sur la peau vont diffuser dans l'organisme. C'est l'importance de cette diffusion, couplée au caractère tératogène ou toxique de la molécule qui conditionne le risque de malformation.

La peau est une barrière... perméable Les traitements locaux appliqués sur la peau et les autres traitements locaux appliqués sur les muqueuses (muqueuses vaginales, buccales, conjonctivales ...) ont une diffusion locale nécessaire à leur action thérapeutique, mais également une diffusion systémique dans l'organisme (2). Cette diffusion systémique est parfois le but recherché ~ il s'agit des systèmes transdermiques (oestradiol, trinitrine, fentanyl, etc). Dans les autres cas la diffusion systémique est un effet secondaire indésirable, le plus souvent sans conséquences graves, même si des intoxications parfois mortelles ont été rapportées après application de traitements locaux sur la peau. Pendant la grossesse, les traitements locaux exposent la mère et le fœtus à un risque de diffusion systémique de la molécule. Cette molécule peut être toxique, tératogène ou mutagène.

Les facteurs qui majorent le risque de diffusion générale Quand la peau est malade, la fonction barrière est altérée et par conséquent le risque de toxicité systémique augmente. Les autres facteurs majeurs qui conditionnent le risque de toxicité systémique sont la capacité de la molécule à diffuser (d'autant plus grande que la molécule est de petite taille), la concentration forte de la molécule, l'application sous un pansement occlusif et une grande surface d'application (2). A titre d'exemple, les intoxications à l'hexachlorophène contenu dans un talc ont été observées après application en peau lésée (dermites du siège), avec une forte concentration (erreur de fabrication de certains lots), sous occlusif (couches hermétiques).

Comment apprécier le risque de malformation et de toxicité fœtale ? Le risque de malformation est maximum pendant les 2 premiers mois de la grossesse. La résistance à la diffusion est beaucoup plus forte pour la peau, que pour les muqueuses, et a fortiori pour le placenta qui est une structure favorisant les échanges entre la mère et le fœtus. Les médicaments qui peuvent traverser la peau ou les muqueuses traversent donc aisément le placenta (3). Ce risque peut être apprécié en connaissant les facteurs qui augmentent la diffusion systémique des médicaments appliqués par voie locale (cf supra) et en connaissant la liste des médicaments topiques qu'il faut éviter pendant la grossesse (tableau I), et en s'aidant de références (46).

En pratique comment prescrire pendant la grossesse:

1. Des dermocorticoïdes

Lors de l'administration topique en peau pathologique sur une grande étendue il existe un risque de dépression de l'axe cortico-surrénalien, ce qui témoigne de la diffusion systémique. Par voie générale, certains corticoïdes sont responsables de fentes labiopalatines chez l'animal. Des cas ont été rapportés chez l'homme. Mais ce risque n'a pas été confirmé par une étude cas-témoins (7). De fait, le dictionnaire Vidal (& ne contre-indique aucun dermocorticoïde pendant la grossesse (6).

2. Des anti-acnéiques

Les dérivés de la vitamine A sont hautement tératogènes par voie orale. Deux molécules sont disponibles par voie locale (trétinoïne, isotrétinoïne). Après application locale, quelques cas de malformations ont été attribués à la trétinoïne (7,8). Son emploi pendant le premier trimestre est contre-indiqué, même si cela a été discuté du fait du faible passage systémique (8). En cas d'exposition au début de la grossesse, l'arrêt du médicament est nécessaire (6). En revanche, il ne s'agit pas d'une indication à une interruption de grossesse, car le risque est faible. L'isotrétinoïne, contre-indiquée par voie orale, pénètre très peu dans l'épiderme, et son utilisation par voie locale est autorisée pendant la grossesse (6). Le peroxyde de benzoyle peut être prescrit sans aucune arrière-pensée de même que l'érythromycine locale. Ces deux derniers traitements sont le plus souvent suffisants pendant la grossesse.

3. Des anti-infectieux

3-1-Les antibiotiques locaux

Les tétracyclines par voie générale sont contre-indiquées pendant les deux derniers trimestres de la grossesse. Par voie locale, aucune étude n'a rapportée de malformations liées à l'usage de tétracycline ni chez l'animal, ni chez l'homme. L'absorption systémique est faible. Cependant d'autres antibiotiques locaux, comme l'érythromycine ou l'acide fusidique, sont utilisables pendant la grossesse par voie orale ou par voie locale. Il est donc logique de les utiliser plutôt que les dérivés des tétracyclines. Le métronidazole est mutagène, et carcinogène chez la souris. Son emploi par voie générale pendant le premier trimestre de la grossesse et l'allaitement est déconseillé par voie

générale. Sur une grande série de patientes, en administration topique infra-vaginale, le risque de malformation n'était pas majoré. En application sur la peau, aucune étude n'a été réalisée, et de ce fait, le metronidazole topique (Rozex®, Rozagel®, Rosiced®) reste déconseillé pendant la grossesse (6).

3-2-Antiseptiques

Les antiseptiques administrés chez les nourrissons et encore plus chez les grands prématurés dont la barrière cutanée est immature sont responsables d'effets toxiques. Leur administration à la femme enceinte est discutée et l'usage d'hexachlorophène ou des dérivés iodés a été contre-indiqué par certains. Mais le Vidal® n'émet pas de contre-indications, y compris pour l'hexachlorophène.

3-3-Antifongiques

Le kétoconazole est contre-indiqué par voie orale pendant la grossesse, en raison du risque de malformations, démontré chez le rat. Son usage topique est contre-indiqué pendant la grossesse par le fabricant bien qu'aucune étude n'ait démontré sa toxicité, ce d'autant que sa diffusion systémique est très faible après application sur la peau. Cependant d'autres produits plus anciens ont démontré leur innocuité (10), tels le miconazole (Daktarin®), l'éconazole (Pevaryl®), la nystatine (Mycostatine®), ou le clotrimazole (Trimysten®) (11). Le ciclopiroxolamine (Mycoster®) n'est pas recommandé par le Vidal® pendant la grossesse en raison de l'absence d'études réalisées chez la femme enceinte. L'omiconazole (Fongamil®) a une affinité très forte pour la couche cornée. Du fait de sa faible diffusion systémique, par comparaison aux autres imidazolés, son administration pendant la grossesse n'est pas contre-indiquée par le fabricant.

3-4-Antiviraux

L'acyclovir (Zovirax®) par voie générale reste contre-indiqué pendant la grossesse, sauf situation de gravité rendant la prescription nécessaire. En application topique, l'absorption percutanée est très faible et les surfaces traitées sont habituellement peu étendues. Le Vidal® mentionne des précautions d'emploi du fait de l'absence d'étude. Du fait d'un possible effet carcinogène et de l'effet tératogène de l'instillation oculaire démontré chez la lapine, l'idoxuridine est contre-indiqué par voie topique.

3-5-Les acaricides:

Le lindane n'est pas tératogène même à haute dose chez l'animal. Dans l'espèce humaine, un cas de phocomélie a été rapporté après exposition au lindane de la mère au cours du premier trimestre de la grossesse, sans certitude sur le lien de causalité. Les acaricides sont utilisés sur l'ensemble de la surface cutanée et sont responsables d'une diffusion systémique avec une toxicité neurologique. De ce fait le lindane (Aphthiria®, Scabécid®, Elentol®, Elenol®) est déconseillé pendant la grossesse et contre-indiqué par le Vidal®. Il est également déconseillé pendant l'allaitement. Le benzoate de benzyle (Ascabiol®) doit être appliqué pendant moins de 12 heures chez la femme enceinte.

4-Les anesthésiques locaux:

Par voie générale intraveineuse, ou par voie injectable sous-cutanée, la lidocaïne (Xylocaine®) est sans risque tératogène démontré dans l'espèce humaine, et par conséquent utilisable pendant la grossesse. La forme topique de lidocaïne (crème Emla®) est également autorisée pendant la grossesse.

5- Traitement des condylomes et des verrues

La podophylline dont le principe actif est la podophyllotoxine commercialisée sous le nom de Condyline® est appliquée par voie locale pour traiter les condylomes acuminés. Le Vidal® contre indique l'emploi de Condyline® chez la femme enceinte, et une contraception efficace devrait être instituée avant de démarrer ce traitement chez toute femme en âge de procréer.

[L'acide salicylique, sur une surface pas trop étendue, peut être prescrit.

Conclusion

En dehors de quelques molécules à risque, la prescription de médicaments topiques pendant la grossesse est possible et sans danger pour la mère et l'enfant. Toutefois, l'attitude du prescripteur doit se baser sur les principes suivants, les deux premières règles étant valables pour les traitements administrés par voie générale:

- 1) lors de la prescription d'un médicament à une femme enceinte ou susceptible de l'être, il faut toujours vérifier les conseils d'utilisation de ce médicament pendant la grossesse, par exemple dans le Vidal® ou dans un ouvrage de référence. En cas de restriction d'utilisation, le rapport bénéfice/risque doit être estimé.
- 2) a efficacité thérapeutique voisine, un médicament ancien et dont l'innocuité a pu être démontrée pendant la grossesse, doit toujours être préféré à un médicament plus récent.
- 3) il faut redouter une diffusion systémique importante du médicament appliqué sur la peau, et donc un risque foetal, tout particulièrement en cas d'administration du médicament à forte concentration, sur une surface étendue, en peau pathologique et enfin sous occlusion.

Références

1. Addis A, Impicciatore P, Miglio D, Colombo F, Bonati M, Da Silva CDC. Drug use in pregnancy and lactation: the work of a regional drug information center. Ann Pharmacotherapy 1995 ;29 :632-3.
2. Machet L, Vaillant L, Lorette G. Les risques des traitements topiques au cours de la grossesse. Ann Dermatol Venereol 1992 ;119 :503-8.

3. Machet L, Baïcan A, Pelucio-Lopes C, Patat F, Vaillant L. L'absorption percutanée. *Ann Dermatol V enereol* 1997;124:490-6.
4. Guenther L. Skin drugs in pregnancy- which ones to use. *Dermatology Nursing* 1997 ;9 :233-6.
Reed BR. Dermatologie drug use during pregnancy and lactation. *Dermatol Clin* 1997 ;15 :197-206.
6. Dictionnaire Vidal(& éditions du Vidal«), Paris,1999.
7. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997 ;56 :335-40.
8. Shapiro L, Pastuszak A, Curto G , Koren G. Is topical tretinoin safe during the first trimester ? *Can Fam Physician* 1998 ;44 :495-8.
9. Van Hoogdale EL Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1:998 ;11(Suppl. 1) S13-S19.
10. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998 ;27 :151-60.
11. Czeizel AE, Rockenbauer M. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999 ;13 :58-64.

Tableau des traitements topiques et grossesse.

Tableau I : médicaments topiques :
grossesse (d'après ref. 2). Ceci n'est
(exemple : l'isotrétinoïne interdite

Classe thérapeutique
Application topique

indications possibles et contre-indication éventuelles pendant la
valable que pour les molécules administrées par voie topique
par voie orale eut être prescrite par voie locale).

Possibilité de prescription

1^{er} trimestre

2^e et 3^e trimestre

Classe thérapeutique	Possibilité de prescription	Possibilité de prescription
Application topique	1 ^{er} trimestre	2 ^e et 3 ^e trimestre
Anti-acnéiques		
Peroxyde de benzoyle	Oui	Oui
Isotrétinoïne	Oui	Oui
Trétinoïne	Non	Oui
Antibiotiques		
Cyclines	Oui	Non
Acide tLsidique	Oui	Oui
Erythromycine	Oui	Oui
Métronidazole	Déconseillée	Oui
I		
Anti-mycosiques		
Econazole	Oui	Oui
Ketoconazole	Déconseillée	Déconseillée
Miconazole	Oui	Oui
Omoconazole	Oui	Oui
Terbinafine	Déconseillée	Déconseillée
Antiseptiques		
Chlorhexidine	Oui	Oui
Hexamidine	Oui	Oui
Polyvidone iodée	Oui	Oui
Antiviraux		
Acyclovir	Déconseillée	Oui
Idoxyuridine	Déconseillée	Déconseillée
Acaricides		
Lindane	Non	Non
Benzoate de benzyle	Oui (mais durée réduite)	Oui (mais durée réduite)
Dermocorticoïdes	Oui	Oui
Anesthésiques locaux		
Lidocaïne	Oui	Oui
Divers		
Podophylotoxine	Non	Non
Acide salicylique	Oui	Oui