



HAL
open science

Traitement des néoplasies intraépithéliales génitales par laser CO₂: étude rétrospective au CHU de Caen

Élisa Joly

► **To cite this version:**

Élisa Joly. Traitement des néoplasies intraépithéliales génitales par laser CO₂: étude rétrospective au CHU de Caen. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02301310

HAL Id: dumas-02301310

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02301310v1>

Submitted on 30 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 8 mars 2019

par

Mlle JOLY Elisa

Née le 9 octobre 1991 à Sainte-Clotilde (974)

TITRE DE LA THÈSE :

**Traitement des néoplasies intraépithéliales génitales par laser CO2 : étude
rétrospective au CHU de Caen.**

Président : Madame le Professeur Anne DOMPMARTIN-BLANCHERE

Membres : Madame le Professeur Raffaèle FAUVET

Madame le Professeur Florence JOLY-LOBBEDEZ

Madame le Docteur Sabine PEDAILLES

Monsieur le Docteur Jean-Marc CHEVALLIER

Directeur de thèse : Pr Anne DOMPMARTIN-BLANCHERE



Année Universitaire 2018 / 2019

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---|---|
| M. AGOSTINI Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. AIDE Nicolas | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. ALLOUCHE Stéphane | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. ALVES Arnaud | Chirurgie digestive |
| M. AOUBA Achille | Médecine interne |
| M. BABIN Emmanuel | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. BÉNATEAU Hervé | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. BENOIST Guillaume | Gynécologie - Obstétrique |
| M. BERGER Ludovic | Chirurgie vasculaire |
| M. BERGOT Emmanuel | Pneumologie |
| M. BIBEAU Frédéric | Anatomie et cytologie pathologique |
| Mme BRAZO Perrine | Psychiatrie d'adultes |
| M. BROUARD Jacques | Pédiatrie |
| M. BUSTANY Pierre | Pharmacologie |
| Mme CHAPON Françoise | Histologie, Embryologie |
| Mme CLIN-GODARD Bénédicte | Médecine et santé au travail |
| M. COQUEREL Antoine | Pharmacologie |
| M. DAO Manh Thôn | Hépatologie-Gastro-Entérologie |
| M. DAMAJ Ghandi Laurent | Hématologie |
| M. DEFER Gilles | Neurologie |
| M. DELAMILLIEURE Pascal | Psychiatrie d'adultes |
| M. DENISE Pierre | Physiologie |
| M. DERLON Jean-Michel <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i> | Neurochirurgie |
| Mme DOLLFUS Sonia | Psychiatrie d'adultes |
| M. DREYFUS Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| M. DU CHEYRON Damien | Réanimation médicale |
| Mme ÉMERY Evelyne | Neurochirurgie |

| | |
|--|---|
| M. ESMAIL-BEYGUI Farzin | Cardiologie |
| Mme FAUVET Raffaèle | Gynécologie – Obstétrique |
| M. FISCHER Marc-Olivier | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GÉRARD Jean-Louis | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| Mme GUITTET-BAUD Lydia | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. HABRAND Jean-Louis | Cancérologie option Radiothérapie |
| M. HAMON Martial | Cardiologie |
| Mme HAMON Michèle | Radiologie et imagerie médicale |
| M. HANOUIZ Jean-Luc | Anesthésiologie et réa. médecine péri-opératoire |
| M. HULET Christophe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. HURAU de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small> | Néphrologie |
| M. ICARD Philippe | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. JOIN-LAMBERT Olivier | Bactériologie - Virologie |
| Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie |
| M. JOUBERT Michael | Endocrinologie |
| Mme KOTTLER Marie-Laure | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LAUNOY Guy | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LE COUTOUR Xavier | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LE HELLO Simon | Bactériologie-Virologie |
| Mme LE MAUFF Brigitte | Immunologie |
| M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small> | Hématologie |
| M. LEROY François | Rééducation fonctionnelle |
| M. LOBBEDEZ Thierry | Néphrologie |
| M. MANRIQUE Alain | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MARCÉLLI Christian | Rhumatologie |
| M. MARTINAUD Olivier | Neurologie |
| M. MAUREL Jean | Chirurgie générale |
| M. MILLIEZ Paul | Cardiologie |
| M. MOREAU Sylvain | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. MOUTEL Grégoire | Médecine légale et droit de la santé |
| M. NORMAND Hervé | Physiologie |
| M. PARIENTI Jean-Jacques | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. PELAGE Jean-Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme PIQUET Marie-Astrid | Nutrition |
| M. QUINTYN Jean-Claude | Ophtalmologie |
| M. RAVASSE Philippe | Chirurgie infantile |
| M. REZNIK Yves | Endocrinologie |
| M. ROD Julien | Chirurgie infantile |
| M. ROUPIE Eric | Médecine d'urgence |
| Mme THARIAT Juliette | Radiothérapie |
| M. TILLOU Xavier | Urologie |
| M. TOUZÉ Emmanuel | Neurologie |
| M. TROUSSARD Xavier | Hématologie |

| | |
|------------------------------|---------------------------|
| Mme VABRET Astrid | Bactériologie - Virologie |
| M. VERDON Renaud | Maladies infectieuses |
| Mme VERNEUIL Laurence | Dermatologie |
| M. VIADER Fausto | Neurologie |
| M. VIVIEN Denis | Biologie cellulaire |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

| | |
|---------------------------|--------------|
| M. VABRET François | Addictologie |
|---------------------------|--------------|

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|--------------------------------------|---|
| M. de la SAYETTE Vincent | Neurologie |
| Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne | Dermatologie |
| Mme LESCURE Pascale | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. SABATIER Rémi | Cardiologie |

PRCE

| | |
|--------------------------|---------|
| Mme LELEU Solveig | Anglais |
|--------------------------|---------|



Année Universitaire 2018 / 2019

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---|---|
| M. ALEXANDRE Joachim | Pharmacologie clinique |
| Mme BENHAÏM Annie | Biologie cellulaire |
| M. BESNARD Stéphane | Physiologie |
| Mme BONHOMME Julie | Parasitologie et mycologie |
| M. BOUVIER Nicolas | Néphrologie |
| M. COULBAULT Laurent | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. CREVEUIL Christian | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. DE BOYSSON Hubert | Médecine interne |
| Mme DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019 | Pharmacologie fondamentale |
| Mme DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020 | Hématologie |
| Mme DINA Julia | Bactériologie - Virologie |
| Mme DUPONT Claire | Pédiatrie |
| M. ÉTARD Olivier | Physiologie |
| M. GABEREL Thomas | Neurochirurgie |
| M. GRUCHY Nicolas | Génétique |
| M. GUÉNOLÉ Fabian | Pédopsychiatrie |
| M. HITIER Martin | Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale |
| M. ISNARD Christophe | Bactériologie Virologie |
| M. LEGALLOIS Damien | Cardiologie |
| Mme LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale |
| Mme LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020 | Génétique |
| Mme LEVALLET Guénaëlle | Cytologie et Histologie |
| M. LUBRANO Jean | Chirurgie générale |
| M. MITTRE Hervé | Biologie cellulaire |
| M. REPESSÉ Yohann | Hématologie |
| M. SESBOÛÉ Bruno | Physiologie |
| M. TOUTIRAIS Olivier | Immunologie |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|---|-------------------|
| Mme ABBATE-LERAY Pascale | Médecine générale |
| M. COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19) | Médecine générale |
| M. LE BAS François (fin 31/08/19) | Médecine générale |
| M. SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19) | Médecine générale |
| Mme NOEL DE JAEGER Sophie (fin 31/08/2021) | Médecine générale |

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame le Pr Anne Domp martin-Blanchère, merci d'avoir accepté de diriger ce travail, de votre confiance en sa réalisation dans les délais impartis et de votre disponibilité. Je suis ravie de continuer à travailler avec vous dans les mois à venir.

A Madame le Pr Raffaèle Fauvet et Madame le Pr Florence Joly-Lobbedez, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr Chevallier, merci pour cette proposition de sujet et pour votre implication dans ce travail.

A Sabine, merci pour tes conseils, ta disponibilité et tes encouragements. Je suis ravie de commencer ma vie professionnelle à tes côtés. Sois sûre de mon amitié, et de ma profonde estime pour toi.

A l'équipe du DIM d'Alençon et Sabine, merci pour vos sourires et vos encouragements infaillibles, pour mon parcours dermatologique et sportif.

A Monsieur Picard, merci de m'avoir inculqué durant vos cours, la motivation et la volonté de poursuivre ces études.

A mes co-internes de dermatologie et tout particulièrement à Hugues, merci pour votre joie de vivre et vos rires, pour ces quatre années de bonne entente et d'entraide.

A mes amies, merci d'avoir été présentes à mes côtés tout au long de ce parcours, du soleil réunionnais aux châteaux bordelais.

A ma famille, qui est et sera toujours d'un soutien incommensurable, dans les réussites et les épreuves. Merci pour votre amour, le mien vous est tout acquis ainsi que mon admiration pour chacun d'entre vous.

Abréviations

| | |
|----------------|--|
| 5-FU : | 5- Fluorouracile |
| AMM : | Autorisation de Mise sur le Marché |
| CCAFU : | Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie |
| CCAM : | Classification Commune des Actes Médicaux |
| CHU : | Centre Hospitalier Universitaire |
| CO2 : | Dioxyde de carbone |
| CGNOF : | Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français |
| DLQI : | Dermatology Life Quality Index |
| EVA : | Echelle Visuelle Analogique |
| FIGO: | International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| HPV : | Human Papillomavirus |
| ISSVD : | International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases |
| NIE : | Néoplasie intraépithéliale |
| PDT : | Photothérapie dynamique |
| PIN : | Penile intraepithelial neoplasia |
| VIN : | Vulvar intraepithelial neoplasia |

Annexes

| | |
|--|----|
| <u>Annexe 1</u> : Lame histologique de néoplasie intraépithéliale vulvaire | 24 |
| <u>Annexe 2</u> : Lame histologique de néoplasie intraépithéliale pénienne | 25 |
| <u>Annexe 3</u> : Lésion érythémateuse périméatique | 26 |
| <u>Annexe 4</u> : Lésion érythémateuse mal limitée du gland | 27 |
| <u>Annexe 5</u> : Classification TNM du cancer de la vulve | 28 |
| <u>Annexe 6</u> : Classification TNM du cancer du pénis..... | 28 |
| <u>Annexe 7</u> : Recommandations thérapeutiques des stades in situ des tumeurs du pénis (CCAFU) | 28 |
| <u>Annexe 8</u> : Séance de laser CO2 pour le traitement d'une récurrence de NIE du frein | 29 |
| <u>Annexe 9</u> : Score Dermatology Life Quality Index – DLQI | 30 |
| <u>Annexe 10</u> : Questionnaire patient élaboré pour l'étude | 31 |

Sommaire

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 1. Introduction..... | 1 |
| 2. Article | 3 |
| Résumé | 3 |
| Introduction | 6 |
| Matériel et méthodes | 7 |
| Résultats..... | 8 |
| Chez les femmes..... | 8 |
| Chez les hommes..... | 9 |
| Discussion | 9 |
| Conclusion..... | 11 |
| Bibliographie | 13 |
| Figures..... | 15 |
| Tableaux..... | 20 |
| 3. Conclusion..... | 22 |
| 4. Annexes | 24 |

1. Introduction

Les néoplasies intraépithéliales (NIE) génitales sont des précurseurs des carcinomes épidermoïdes, caractérisées histologiquement par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales (**Annexes 1 et 2**). La présentation clinique n'est pas spécifique, que ce soit chez la femme ou chez l'homme (**Annexes 3 et 4**).

En 2015, l'International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) a proposé une classification des NIE vulvaires (VIN), en VIN HPV-induites (de bas et haut grade) et VIN non-HPV induites (dites différenciées). Cette classification peut être utilisée pour les hommes en l'absence de consensus et en accord avec la société française d'urologie. Concernant la stadification de ces lésions pré-cancéreuses, la classification FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) de 2009 pour les cancers de la vulve chez la femme ne distingue pas de stade « in situ » (**Annexe 5**) contrairement à la classification TNM des cancers du pénis de 2016 (**Annexe 6**).

Une prise en charge rapide et adaptée de ces NIE est nécessaire afin d'éviter leur évolution vers des carcinomes épidermoïdes invasifs (9% pour les VIN et de 5 à 30% pour les PIN). Des traitements médicaux et chirurgicaux sont disponibles, avec une efficacité variable, mais il existe toujours un risque de récurrence quel que soit le traitement proposé.

Les recommandations françaises du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) de 2013 ne proposent pas de traitement standard pour les VIN. Plusieurs traitements sont proposés, chirurgie, laser CO₂, cryothérapie, Imiquimod (hors AMM) afin de privilégier l'esthétique et la fonctionnalité.

Le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) de 2018, recommande un traitement conservateur, en première intention un traitement médical local ou chirurgical, et en seconde intention la photothérapie dynamique (**Annexe 7**).

Les recommandations françaises ne hiérarchisent pas les différents traitements selon leur présentation clinique et/ou histologique des NIE génitales. Il existe donc une nécessité de réaliser une réflexion globale sur la prise en charge thérapeutique de ces lésions pré-cancéreuses, et notamment sur la place du laser CO₂ parmi ces multiples traitements.

Le service de dermatologie du CHU de Caen dispose actuellement d'un laser CO₂ (Lumenis®). Les patients ayant un diagnostic histologique de NIE génitale, peuvent

bénéficier, lors de consultations dédiées, d'un traitement par laser CO2 en mode ablation/vaporisation après anesthésie locale. La puissance du laser et la taille de la pièce à main sont variables et modulables par le dermatologue qui l'utilise (**Annexe 8**). Ces séances durent moins de 30 minutes et correspondent pour l'ensemble des codes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) de laser CO2 à une tarification de 41,80 euros, indépendamment de la taille de la lésion traitée. Le dermatologue expérimenté dans la prise en charge des pathologies dermatologiques génitales, dispose donc d'un traitement médical local réalisable en consultation et accessible à tous les patients.

Peu d'études sur l'efficacité et la tolérance du laser CO2 ont été réalisées. A notre connaissance, aucune étude prospective n'a été effectuée sur ce sujet. Nous avons réalisé une étude, de méthodologie similaire à celle d'articles précédemment publiés, rétrospective et monocentrique. La durée de suivi de nos patients était importante comparée aux études de la littérature. Le traitement par laser CO2 de nos patients inclus, réalisé par un unique dermatologue permettait une prise en charge homogène durant la séance de laser, mais également pour les soins post-laser et le suivi.

Enfin, il existe un retentissement psychologique important de ces lésions pré-cancéreuses génitales, du diagnostic au traitement (initial ou pour d'éventuelles récurrences). Dans ce sens, l'évaluation de la qualité de vie était également un des objectifs de notre étude. Le délai et la qualité de cicatrisation, le respect des structures anatomiques, la qualité de vie et la satisfaction du résultat esthétique à distance du traitement par laser CO2, étaient recueillis à l'aide de plusieurs questionnaires (**Annexes 9 et 10**). Les études publiées sur ces problématiques sont peu nombreuses et évaluent ces données, rarement à distance de la prise en charge thérapeutique.

Notre étude permet une réflexion globale sur la place du laser CO2 dans l'arsenal thérapeutique des NIE génitales. Cet article a été accepté par le comité de rédaction des Annales de Dermatologie et de Vénérologie le 30 Novembre 2018 et paraîtra dans un prochain numéro de la revue.

2. Article

Traitement des néoplasies intraépithéliales génitales par laser CO2 : étude rétrospective au CHU de Caen.

Joly E ^{1,2} , Lefranc H ^{1,2} , Comoz F ³ , Lefort F ⁴ , Pédaillès S ⁵ , Chevallier JM ¹ , Domp martin A ^{1,2}

¹ Service de dermatologie, CHU Caen, 14033, France

² Université de Caen Basse-Normandie, Faculté de médecine, Caen

³ Service d'anatomopathologie, CHU Caen, 14033, France

⁴ Service du DIM, CHU Caen, 14033, France

⁵ Service de dermatologie, CHIC Alençon-Mamers, 61000, France

Auteurs correspondants :

Anne Domp martin, Service de dermatologie, CHU de Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen, France.

Hugues Lefranc, Service de dermatologie, CHU de Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen, France.

Elisa Joly, Service de dermatologie, CHU de Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen, France.

Titre en anglais : Treatment of genital intraepithelial neoplasia with carbon dioxide laser : a retrospective study at the University Center Hospital of Caen.

Mots clés : néoplasie intraépithéliale, laser CO2, qualité de vie

Keywords : intraepithelial neoplasia, CO2 laser, quality of life

Résumé :

Introduction : Les néoplasies intraépithéliales (NIE) génitales sont des précurseurs de carcinomes épidermoïdes. Le traitement idéal doit être efficace, conservateur et bien toléré. Le laser CO2 est un des traitements recommandés, mais dont l'efficacité et la tolérance n'ont fait l'objet que de peu d'études.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Seize patients (8 femmes et 8 hommes) traités par laser CO2 pour une NIE génitale de haut grade ou différenciée, ont été inclus. Les marges latérales cliniques prises lors du traitement étaient de 3 à 5 mm. La séance de laser CO2, l'évaluation de la réponse thérapeutique et le suivi étaient réalisés par un dermatologue du CHU de Caen.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 68.1 ans avec un délai de suivi moyen de 52,7 mois (5-130). Les lésions étaient uniques pour 87,5% des patients. Le taux de récurrence des NIE vulvaires après traitement par laser CO2 était de 58% et de 40% pour les hommes. Il n'existait pas d'altération de la qualité de vie ou de modifications de l'activité sexuelle pour plus de 90% des patients.

Conclusion : Quels que soient les traitements recommandés des NIE, les récurrences sont fréquentes. Le laser CO2 est une option thérapeutique conservatrice, efficace et bien tolérée. Il permet d'obtenir rapidement une rémission clinique, mais comme tous les traitements disponibles, un suivi dermatologique au long cours reste nécessaire.

Abstract :

Introduction : Genital intraepithelial neoplasia (NIE) are precursors of squamous cell carcinoma. Ideal treatment must be efficient, conservative and well tolerated. CO2 laser is one of the recommended treatment, but its efficiency and its tolerance have not been much studied.

Material and methods : It is a retrospective and monocentric study. Sixteen patients (8 women and 8 men) treated with CO2 laser for a genital IEN, high-grade or differentiated, have been included. Clinical laterals margins taken during treatment were 3 to 5 mm. The CO2 laser session, the therapeutic response's assessment and follow-up have been undertaken by a dermatologist from the University Center Hospital of Caen.

Results : Patients' mean age was 68.1 years old with a mean follow-up of 52.7 months (5-130). The lesions were unique for 87,5% of patients. Recurrence rate of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) after CO2 laser treatment were 58% and 40% for men. There was no impact on the patients' quality of life or any modifications of sexual activity for more than 90% of them.

Conclusion : Whatever are the recommended treatments for intraepithelial neoplasia, recurrences are frequent. CO2 laser is a conservative therapeutic option, effective and well tolerated. It allows to obtain a fast clinical remission, but as all available treatments, a long-term dermatologic follow-up remains necessary.

Introduction :

Les néoplasies intraépithéliales (NIE) génitales sont des précurseurs des carcinomes épidermoïdes, caractérisées histologiquement par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales. Les facteurs de risque connus sont principalement les infections à HPV, le lichen scléreux et l'immunodépression. Les NIE génitales présentent un risque d'évolution vers un carcinome épidermoïde invasif. Cette pathologie peut toucher les femmes de tout âge, mais sa fréquence est en cours d'augmentation, notamment chez les patientes jeunes [1]. Chez les hommes, les NIE du pénis (PIN) représentent 10% des néoplasies du pénis, et sont donc une pathologie rare [2].

La classification actuelle pour les NIE vulvaires (VIN), est celle de l'International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) [3]. Elle peut être utilisée pour les hommes en l'absence de consensus et en accord avec la société française d'urologie [4]. Elle sépare les NIE HPV-induites de bas grade et de haut grade (dénommées dans la littérature sous les termes de NIE bowénoïdes, indifférenciées ou classiques), des NIE non HPV-induites (dites différenciées). L'érythroplasie de Queyrat, la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde sont des formes cliniques correspondant au même aspect histologique de NIE HPV-induites.

La présentation clinique et la localisation est variable : plaques leucoplasiques et/ou érythroplasiques et/ou pigmentées, parfois infiltrées et érosives (**Fig 1 et 2**), pouvant être responsables de prurit, d'inconfort, de brûlures, de dyspareunies, ou pouvant aussi être asymptomatiques [1].

Une prise en charge rapide et adaptée de ces NIE permet d'éviter une évolution vers des carcinomes épidermoïdes invasifs. Les traitements disponibles, aussi bien médicaux que chirurgicaux sont multiples, avec une efficacité variable, mais il existe toujours un risque de récurrence quel que soit le traitement proposé. Les recommandations françaises (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français de 2013 [5] et du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie de 2016 [6]), proposent le laser CO2 ablatif comme alternative thérapeutique à d'autres traitements médicaux (principalement la cryothérapie, PDT, 5-FU, Imiquimod) et à la chirurgie.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer le taux de rémission clinique après une séance de laser, le taux de récurrence, ainsi que sa tolérance et son impact à distance sur la qualité de vie.

Matériels et méthode :

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de dermatologie du CHU de Caen, de Septembre 2008 à Juillet 2018. A partir du logiciel PMSI CORA, une recherche de l'ensemble des mouvements comportant un acte de traitement par laser CO2 de la CCAM étaient recueillis sur la période d'étude. Tous les patients ayant été traités par laser CO2 pour une VIN ou une PIN de haut grade ou différenciée étaient inclus. Étaient exclus les patients ayant une NIE de bas grade et ceux ayant un traitement adjuvant au laser CO2.

Les critères étudiés étaient :

- épidémiologiques : âge au moment du diagnostic, sexe;
- cliniques : localisation anatomique de la NIE, atteinte unique ou multiple, pathologies associées (lichen, HPV, immunodépression);
- thérapeutiques : délai de prise en charge, traitements antérieurs, nombre de séance, taux de réponse, durée de suivi et nombre de récurrences, délai de cicatrisation.

Ont été aussi recueillis, la qualité de la cicatrisation et le respect des structures anatomiques, par les patients et le dermatologue. Les patients ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire élaboré par les investigateurs, sur le vécu de leur prise en charge par laser CO2, leur vie sexuelle et sur leur qualité de vie actuelle avec la réalisation du test Dermatology Life Quality Index (DLQI) sur 30 points.

Avant la réalisation de la première séance de laser CO2 en mode ablation/vaporisation, une biopsie au punch était réalisée afin d'avoir un diagnostic de certitude. Le traitement par laser était réalisé sous anesthésie locale ou par péridurale, par le même dermatologue, avec des marges cliniques latérales de 3 à 5 mm. Les puissances du laser CO2 continu (Lumenis®), utilisées variaient de 10 à 25 Watts avec une pièce à main de diamètre de 4 à 5 mm, afin de détruire les NIE jusqu'au derme (ou chorion) superficiel. La séance durait de 15 à 30 minutes. Des soins locaux (acide fusidique pommade matin et soir), étaient prescrits aux patients

jusqu'à cicatrisation. La rémission était évaluée cliniquement, sans confirmation histologique.

Une consultation de suivi était réalisée à 1 mois puis à 3 mois, puis tous les ans, et une nouvelle séance de laser était effectuée en cas de récurrence clinique.

Résultats :

L'étude concernait 16 patients (8 femmes et 8 hommes) âgés de 19 à 102 ans (âge moyen de 68,1 ans) traités par laser CO2 pour des NIE (**Tableau 1**).

Chez les femmes :

Il s'agissait de VIN de haut grade pour 5 patientes et différenciées pour 3 patientes suivies pour un lichen scléreux. Aucune patiente n'avait d'antécédent de vaccination anti-HPV. Les lésions étaient uniques, étendues à plusieurs territoires anatomiques ou multiples (**Fig 3**), et de localisation variable.

Huit localisations initiales ont été traitées par laser CO2 avec 6 récurrences. Au cours du suivi, 4 nouvelles localisations de VIN ont été diagnostiquées, avec une seule récurrence. Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement par laser était de 3.3 mois (d'emblée à 17 mois), et le suivi moyen après traitement était de 64 mois (9-130 mois). 58% des lésions ont récidivé, avec un délai moyen de 20,4 mois (6-64 mois) sans récurrence de la dermatose inflammatoire initiale ou de nouvelle infection à HPV.

Lors des consultations de contrôle à 1 mois et 3 mois, on notait une cicatrisation complète considérée comme bonne ou excellente pour près de 90% des lésions traitées, avec conservation des reliefs anatomiques génitaux (**Fig 4**). Les 4/8 patientes interrogées étaient très satisfaites du rendu esthétique du traitement par laser CO2 (notamment absence de cicatrice hypertrophique). Il n'y avait pas de modification de la vie sexuelle. Le questionnaire et le DLQI étaient remplis en moyenne 66 mois (12-130 mois) après la dernière séance de laser CO2. Le DLQI moyen post traitement était de 0.25 (DLQI à 1/30 pour un prurit vulvaire préexistant à la séance de laser), et une patiente présentait des brûlures mictionnelles occasionnelles.

Chez les hommes :

Il s'agissait de PIN de haut grade pour 7 patients et différenciées pour 1 patient suivi pour un lichen scléreux. Les lésions étaient uniques, étendues à plusieurs territoires anatomiques ou multiples (**Fig 5**), et de localisation variable.

Huit localisations initiales ont été traitées par laser CO2 avec 3 récurrences (**Fig 6**). Au cours du suivi, 2 nouvelles localisations de PIN ont été diagnostiquées, avec une seule récurrence. Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement par laser était de 2.3 mois (d'emblée à 4 mois) avec un suivi moyen de 41.4 mois (5-108 mois). 40% des lésions ont récidivé avec un délai moyen après traitement de 12 mois (4-26 mois) sans récurrence de la dermatose inflammatoire initiale ou de nouvelle infection à HPV.

Lors des consultations de contrôle à 1 mois et à 3 mois, on notait une cicatrisation complète considérée comme bonne ou excellente pour plus de 90% des lésions traitées, avec conservation des reliefs anatomiques génitaux (**Fig 7**). Trois patients sur 4 étaient très satisfaits de la cicatrisation et ne notaient pas de modification dans leur vie sexuelle. Un patient était moyennement satisfait quant à la qualité de sa cicatrice. Le questionnaire et le DLQI étaient remplis en moyenne 44.75 mois (5-108 mois) après la dernière séance de laser CO2. Le DLQI moyen post traitement était à 0.

Discussion :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du laser CO2 dans le traitement des NIE génitales. A notre connaissance, aucune étude prospective n'a été effectuée sur ce sujet. Plusieurs études rétrospectives similaires à la nôtre et quelques revues de la littérature ont été publiées (**Tableau 2**).

D'après les revues de la littérature de Lim *et al.* [7] et de Maranda *et al.* [12], le taux de récurrence des VIN traitées par laser CO2 était de 30%, et de 19% pour les PIN. Ce taux variait selon le type de lésions traitées (NIE de bas grade, haut grade et différenciées), la durée de suivi, l'utilisation d'acide acétique en pré-thérapeutique et les marges cliniques prises. Les taux de récurrence oscillaient de 6,9 à 40,4% pour les études rétrospectives évaluant le traitement des VIN [8, 9, 10], et de 12,5 à 48,3 % pour les PIN [13, 14, 15, 16]. La majorité des patients récidivants étaient à nouveau traités par laser CO2 pour obtenir une nouvelle rémission clinique.

On retient donc un taux de récurrence plus élevé chez les femmes, ce qui reste concordant avec les données de notre étude. Ce taux incite à une surveillance accrue dans cette population, ce d'autant que de nouvelles localisations apparaissant durant le suivi sont fréquentes.

Peu d'études ont été réalisées sur la qualité de vie des patients traités par laser CO2 pour des NIE génitales. Les séances de laser étaient bien tolérées [10, 12] avec des complications post-thérapeutiques rares : douleurs résiduelles sur certaines zones comme la fourchette, absence de complications fonctionnelles urinaires (type sténose urétrale), et d'exceptionnels cas d'infections cutanées bénignes. Ce traitement permettait une cicatrisation complète entre 2 à 4 semaines, avec un excellent résultat cosmétique et une conservation des reliefs anatomiques [8, 14], comme nous le montrons dans notre étude. Néanmoins, il est parfois décrit des retards de cicatrisation chez 17% des patientes de l'étude de Hillemans [10] et 13% d'altérations de l'anatomie génitale. Dans la littérature, il en ressort principalement, l'absence d'impact sur la qualité de vie après un traitement par laser CO2 et l'absence de troubles de l'activité sexuelle [18, 19]. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude, avec un DLQI à distance du traitement, de 0,25 chez les femmes et de 0 chez les hommes. L'évaluation de la qualité de vie à distance du traitement, permet de confirmer l'intérêt qualitatif du laser CO2 et de la comparer à d'autres techniques, notamment la chirurgie.

Les traitements chirurgicaux ont un taux de récurrence variable selon les études et la technique utilisée. Le taux de récurrence le plus bas chez les femmes était retrouvé pour les vulvectomies totales (17,6% d'après la revue de la littérature de Lim *et al.* [7]). Pour les PIN, le taux de récurrence pour les glandectomies était de 10%. Le resurfaçage du gland pourrait représenter une option thérapeutique intéressante avec une bonne efficacité (4% de récurrence avec un suivi moyen de 29 mois (de 2 à 120)) et des résultats esthétiques satisfaisants [2]. Néanmoins, la plupart des études montrent une altération de la qualité de vie et de l'activité sexuelle, associés à un taux d'anxiété important [20, 21]. La prise en charge chirurgicale reste discutable en première intention, du fait de l'atteinte importante de la qualité de vie des patients et de l'apparition de nouvelles localisations de NIE durant le suivi. L'intérêt principal de la chirurgie comparé au laser CO2, est l'analyse histologique de la totalité de la pièce opératoire. L'examen anatomo-pathologique permet de réaliser un contrôle histologique des marges réalisées mais aussi de détecter d'éventuels carcinomes épidermoïdes micro-infiltrants. Le repérage à l'acide acétique décrit dans certains

articles est un outil simple et utile pour identifier les lésions difficilement visibles cliniquement et pourrait guider les marges thérapeutiques.

Les traitements médicaux les plus efficaces sont l'Imiquimod (taux de récurrence à court terme de 29,5% chez les femmes [7] et de 37% chez les hommes d'après la revue de la littérature de Deen et al. [17]), suivi de la PDT (43,8% chez les femmes [7] et 44,9 % chez les hommes [12]). Dans la majorité des cas, ces traitements sont arrêtés précocement du fait d'une mauvaise tolérance clinique. Les traitements combinés avec exérèse et laser CO2, restent une option thérapeutique intéressante avec 25 à 30 % de récurrence [7, 16].

Conclusion :

Il existe un risque de récurrence des NIE génitales, quel que soit le traitement réalisé (médical ou chirurgical). Le suivi dermatologique est donc indispensable afin de dépister les récurrences, mais aussi l'apparition d'autres localisations génitales. Le traitement idéal doit donc pouvoir être itératif et bien toléré, tout en respectant les structures anatomiques. Le choix de la prise en charge thérapeutique des NIE génitales nécessite toujours une discussion médecin-patient. Dans notre étude, nous mettons en évidence une efficacité du laser CO2 similaire aux différents traitements médicaux et chirurgicaux recommandés. La cicatrice post-laser préserve l'anatomie et la qualité de vie est conservée dans le temps.

Absence de conflit d'intérêt.

Remerciements :

Nous remercions chaleureusement le Dr Chevallier qui a réalisé l'ensemble des séances laser de cette série et nous a confié son iconographie.

Nous remercions les infirmières de la consultation du service de dermatologie pour leur assistance au cours des séances de laser CO2.

Figures :

Figure 1 : Lésions érythémateuses mal limitées de la vulve

Figure 2 : Lésions érythémateuses mal limitées du gland

Figure 3 : Patiente n°3 – Avant traitement (plaques papuleuses, pigmentées de la fourchette, avec débord sur la petite lèvre droite)

Figure 4 : Patiente n°3 – 14 mois après vaporisation par laser CO2

Figure 5 : Patient n°1 – Avant traitement (lésion érythémateuse du gland)

Figure 6 : Patient n°1 – Immédiatement après vaporisation par laser CO2

Figure 7 : Patient n°1 – 51 mois après vaporisation par laser CO2

Tableaux :

Tableau 1 : Traitement des lésions primitives, apparues au cours du suivi et des récurrences des NIE génitales

Tableau 2 : Comparaison de l'efficacité des différents traitements recommandés

Bibliographie :

[1] Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO. Surgical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD007928.

[2] Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, Shukla CJ, Zacharakis E, Garaffa G, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. Eur Urol. 2011;59:142-7.

[3] Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2016;20:11-4.

[4] « Les néoplasies intra-épithéliales du pénis | Urofrance ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/les-neoplasies-intra-epitheliales-du-penis>. [Consulté le: 20-janv-2019].

[5] Hébert T, Ouldamer L, Body G. Rationnel de la surveillance des cancers de la vulve en 2013. Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique. 2013.

[6] Sèbe P, Ferretti L, Savoie P-H, Morel-Journal N, Fléchon A, Murez T, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs malignes du pénis. Prog En Urol. 2016;27:167-79.

[7] Lim JHC, Sefre FA, Mangat MWA, Lim GHC. Therapeutic challenges in management of vulval intraepithelial neoplasia (VIN): Conservative vs radical treatment options. Int J Surg. 2011;9:513.

[8] Wright VC, Davies E. Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: principles and results. Am J Obstet Gynecol. 1987;156:374-8.

[9] Ribeiro F, Figueiredo A, Paula T, Borrego J. Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities. J Low Genit Tract Dis. 2012;16:313-7.

[10] Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. Gynecol Oncol. 2006;100:271-5.

- [11] Lavoué V, Lemarrec A, Bertheuil N, Henno S, Mesbah H, Watier E, et al. Quality of life and female sexual function after skinning vulvectomy with split-thickness skin graft in women with vulvar intraepithelial neoplasia or vulvar Paget disease. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:1444-50.
- [12] Maranda EL, Nguyen AH, Lim VM, Shah VV, Jimenez JJ. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2016;31:1971-6.
- [13] Van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*. 2001;166:1670-1.
- [14] Conejo-Mir JS, Muñoz MA, Linares M, Rodríguez L, Serrano A. Carbon dioxide laser treatment of erythroplasia of Queyrat: a revisited treatment to this condition. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:643-4.
- [15] Zreik A, Rewhorn M, Vint R, Khan R, Hendry D. Carbon dioxide laser treatment of penile intraepithelial neoplasia. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2017;15:321-4.
- [16] Chipollini J, Yan S, Ottenhof SR, Zhu Y, Draeger D, Baumgarten AS, et al. Surgical management of penile carcinoma in situ: results from an international collaborative study and review of the literature. *BJU Int*. 2018;121:393-8.
- [17] Deen K, Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update. *Australas J Dermatol*. 2017;58:86-92.
- [18] Windahl T, Skeppner E, Andersson S-O, Fugl-Meyer KS. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. *J Urol*. 2004;172:648-51.
- [19] Skeppner E, Windahl T, Andersson S-O, Fugl-Meyer KS. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol*. 2008;54:631-9.
- [20] Grimm D, Eulenburg C, Brummer O, Schliedermann A-K, Trillsch F, Prieske K, et al. Sexual activity and function after surgical treatment in patients with (pre)invasive vulvar lesions. *Support Care Cancer*. 2016;24:419-28.
- [21] Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Piloni S, Balzarro M, Schiavone D, et al. General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. *Urol Int*. 2000;65:130-4.

Figure 1 : Lésions érythémateuses mal limitées de la vulve



Figure 2 : Lésions érythémateuses mal limitées du gland



Figure 3 : Patiente n°3 – Avant traitement (plaques papuleuses, pigmentées de la fourchette, avec débord sur la petite lèvre droite)



Figure 4 : Patiente n°3 – 14 mois après vaporisation par laser CO2



Figure 5 : Patient n°1 – Avant traitement (lésion érythémateuse du gland)



Figure 6 : Patient n°1 – Immédiatement après vaporisation par laser CO2



Figure 7 : Patient n°1 – 51 mois après vaporisation par laser CO2



Tableau 1 : Traitement des lésions primitives, apparues au cours du suivi et des récurrences des NIE génitales

| N° du patient | Localisation des lésions | Unique Multifocale Etendue | Nombre de séances de laser pour la lésion primitive | Délai de récurrence (en mois) | Nombre de séances de laser pour la récurrence | Durée de suivi (en mois) |
|---------------|--|----------------------------------|---|-------------------------------|---|--------------------------|
| F1 | Grande lèvre gauche | Unique | 1 | 12 | 1 | 40 |
| F2 | Petite lèvre gauche | Unique | 1 | - | - | 15 |
| F3 | Fourchette, petite lèvre droite | Etendue | 1 | 75 | 1 | 107 |
| F4 | Fourchette, racine petites lèvres | Etendue | 1 | - | - | 91 |
| F5 | Grande lèvre droite | Unique | 1 | 6 | 2 | 9 |
| | Grande lèvre gauche | Unique | 1 | - | - | |
| F6 | Fourchette | Unique | 1 | 8 | 1 | 83 |
| | Petite lèvre gauche | Unique | 1 | - | - | |
| | Grande lèvre gauche | Unique | 1 | - | - | |
| F7 | Sillon inter-labial gauche | Unique | 1 | 26 | 1 | 130 |
| F8 | Grandes lèvres, petite lèvre droite | Multifocale | 1 | 21 | 1 | 36 |
| | Clitoris | Unique | 1 | 6 | 1 | |
| H1 | Gland | Unique | 1 | - | - | 51 |
| H2 | Gland, frein | Etendue | 1 | - | - | 0 |
| H3 | Périnéale, prépuce | Multifocale | 1 | - | - | 22 |
| H4 | Prépuce, sillon balanopréputial droit | Etendue | 1 | - | - | 48 |
| H5 | Gland | Unique | 1 | 4 | 0 (chirurgie) | 22 |
| H6 | Périnéale | Unique | 1 | 11 | 1 | 34 |
| | Prépuce | Unique | 1 | - | - | |
| H7 | Frein | Unique | 1 | 26 et 31 | 3 | 108 |
| | Fourreau | Unique | 1 | 8 | 0 (chirurgie) | |
| H8 | Périnéale | Unique | 1 | - | - | 5 |

F : Femmes, H : Hommes, Localisation des lésions : celles en gras sont les lésions initiales, les autres sont apparues au cours du suivi

Tableau 2 : Comparaison de l'efficacité des différents traitements recommandés

| Traitements | Etudes | Nombre de patients | Taux de récurrence | Durée moyenne de suivi (mois) | Durée moyenne de récurrence (mois) |
|---|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Chez les femmes | | | | | |
| Médicaux | | | | | |
| Laser CO2 | Lim et al. (2011) [7] | - | 30 % | - | - |
| | Wright et al. (1987) [8] | 29 | 6,9 % | - | 24 (12-36) |
| | Ribeiro et al. (2012) [9] | 11 | 18,2 % | 60,7 (6-192) | 55 (13-113) |
| | Hillemanns et al. (2006) [10] | 47 | 40,4 % | 53,7 (24-128) | 12 (2-52) |
| | Notre étude (2018) | 8 | 58 % | 64 (9-130) | 20,4 (6-64) |
| Imiquimod | Lim et al. (2011) [7] | - | 29,5 % | - | - |
| PDT | Lim et al. (2011) [7] | - | 43,8 % | - | - |
| | Hillemanns et al. (2006) [10] | 27 | 48,1 % | 53,7 (24-128) | 12 (2-52) |
| Chirurgicaux | | | | | |
| Vulvectomie totale | Lim et al. (2011) [7] | - | 17,6 % | - | - |
| Vulvectomie superficielle avec greffe de peau | Lavoué et al. (2013) [11] | 10 | 30 % | 77 (42-112) | 19 (6-32) |
| Exérèse | Lim et al. (2011) [7] | - | 26 % | - | - |
| | Ribeiro et al. (2012) [9] | 7 | 14,3 % | 60,7 (6-192) | 55 (13-113) |
| | Hillemanns et al. (2006) [10] | 12 | 41,7 % | 53,7 (24-128) | 12 (2-52) |
| Traitement combiné | | | | | |
| Exérèse et laser CO2 | Lim et al. (2011) [7] | - | 25 % | - | - |
| Chez les hommes | | | | | |
| Médicaux | | | | | |
| Laser CO2 | Maranda et al. (2016) [12] | 27 | 19 % | 15 (1,5-38) | - |
| | Bezooijen et al. (2001) [13] | 12 | 33 % | 32 (1-95) | 25 |
| | Conejo-Mir et al. (2005) [14] | 8 | 12,5 % | 120 | 12 |
| | Zreik et al. (2017) [15] | 47 | 17 % | 29 (1-76) | 19,4 (6-48) |
| | Chipollini et al. (2018) [16] | 58 | 48,3 % | 63,8 (20,9-95,2) | 15,9 (5,7-26,1) |
| | Notre étude (2018) | 8 | 40 % | 41,4 (5-108) | 12 (4-26) |
| Imiquimod | Deen et al.(2017) [17] | 48 | 37 % | 12,2 (3-48) | - |
| PDT | Maranda et al. (2016) [12] | 69 | 44,9 % | 15,9 (2,25-65) | - |
| Chirurgicaux | | | | | |
| Glandectomie | Chipollini et al. (2018) [16] | 10 | 10 % | 28,6 (22,7-46,3) | - |
| Exérèse | Chipollini et al. (2018) [16] | 61 | 25 % | 35 (19,7-56) | - |
| Resurfacement du gland | Shabbir et al. (2011) [2] | 25 | 4 % | 29 (2-120) | - |
| | Chipollini et al. (2018) [16] | 22 | 4,5 % | 40,3 (34,8-66,5) | - |
| Traitement combiné | | | | | |
| Exérèse et laser CO2 | Chipollini et al. (2018) [16] | 10 | 30 % | 47,3 (12,8-102,6) | - |

- : Non précisé dans l'article

3. Conclusion

Avant la prise en charge thérapeutique des NIE génitales, un examen clinique minutieux ainsi qu'un diagnostic histologique initial est indispensable, afin notamment de ne pas méconnaître de carcinome épidermoïde.

Le traitement chirurgical (principalement la biopsie-exérèse ou le resurfaçage pour les PIN) est souvent proposé pour des lésions très localisées et permet d'avoir un contrôle histologique. A l'inverse, la prise en charge chirurgicale de NIE étendues ou multifocales dévient trop délabrante comparée aux traitements médicaux. Néanmoins, les traitements combinés avec exérèse et laser CO2, restent une option thérapeutique intéressante.

Parmi les traitements médicaux, il existe des traitements destructeurs physiques (laser CO2, cryothérapie et PDT) et chimiques (5-FU et Imiquimod) ayant des résultats équivalents.

Le laser CO2 ablatif permet la prise en charge des NIE génitales avec une bonne tolérance lors de la séance de laser, dans les suites de l'intervention et pour la cicatrisation. Lorsque des NIE génitales étendues ou multifocales sont traitées, un suivi médical et infirmier est nécessaire. Le nombre de séances faible (1 à 3 en moyenne), et la simplicité du traitement des récurrences sont des éléments importants dans le choix thérapeutique et expliquent la conservation de la qualité de vie des patients. Le risque de récurrence étant plus élevé chez la femme, une surveillance clinique dermatologique plus rapprochée doit être effectuée.

Le traitement par Imiquimod (immunomodulateur), peut être proposé en première intention car il permet d'augmenter l'immunité locale. Cependant, il est souvent mal toléré après quelques semaines de traitement, avec une irritation, une inflammation et des douleurs. Néanmoins, son utilisation en traitement adjuvant, en complément du laser CO2, ou dans certaines zones à risque comme le méat urétral, mérite réflexion.

La cryothérapie et la PDT sont aussi, souvent interrompus précocement du fait d'une mauvaise tolérance clinique avec des brûlures.

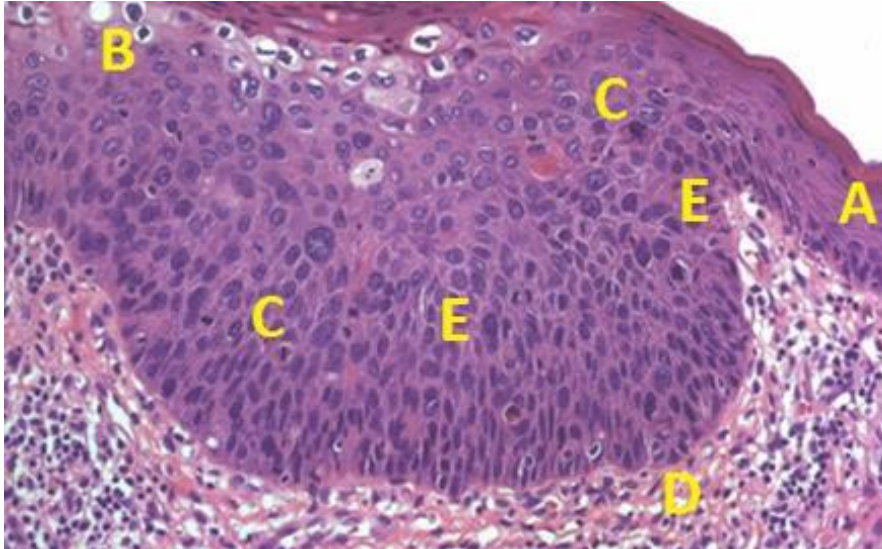
Notre série est limitée, rétrospective, mais aucune étude prospective n'a été publiée. Elle permet toutefois de confirmer que le laser CO2 ablatif doit faire partie du traitement de première intention des NIE de haut grade et différenciées. Les recommandations françaises de prise en charge des NIE génitales devraient faciliter l'orientation thérapeutique.

Dans notre étude, le traitement a été réalisé par le même dermatologue expérimenté pour tous les patients, avec une évaluation de la qualité de cicatrisation par le médecin et le patient, ce qui est rarement le cas dans la littérature.

Ce travail précurseur pourrait mener à d'autres études comparatives, prospectives, avec de plus grands effectifs de patients, afin de confirmer nos résultats.

4. Annexes

Annexe 1 : Lame histologique de néoplasie intraépithéliale vulvaire



A : épithélium normal

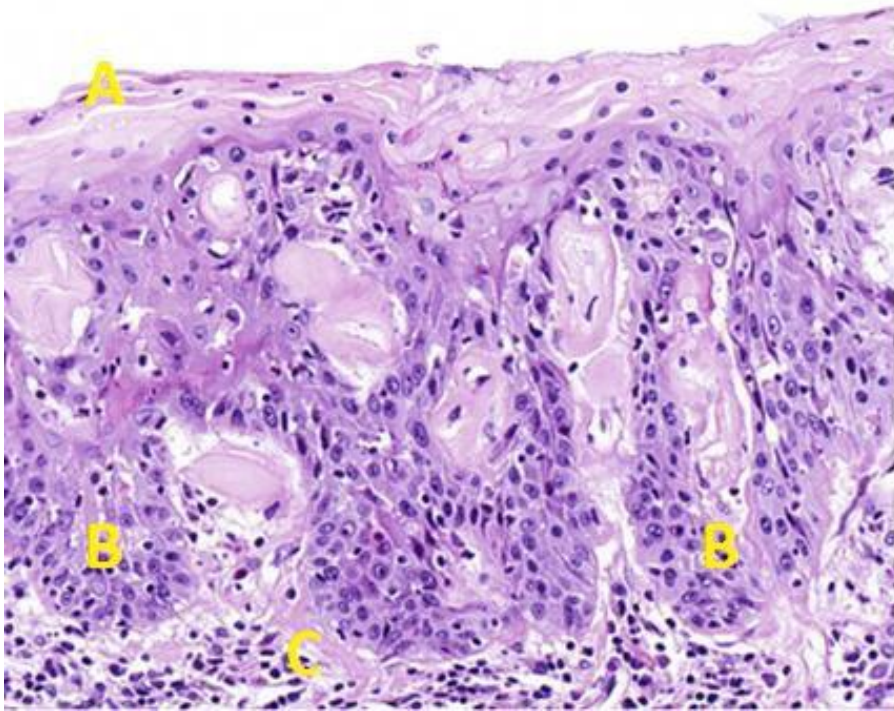
B : koïlocytes

C : cellules en cours de mitose

D : respect de la membrane basale

E : cellules dysplasiques, avec perte du gradient de maturation des cellules vers la superficie

Annexe 2 : Lame histologique de néoplasie intraépithéliale pénienne



A : parakératose

B : cellules dysplasiques de la couche basale

C : respect de la membrane basale

Annexe 3 : Lésion érythémateuse péri-méatique



Annexe 4 : Lésion érythémateuse mal limitée du gland



Annexe 5 : Classification TNM du cancer de la vulve

| T - tumeur primitive | |
|-----------------------------|--|
| T1 | Tumeur limitée à la vulve ou au périnée |
| T1a | ≤ 2 cm avec invasion stromale ≤ 1 mm |
| T1b | >2 cm ou avec invasion stromale > 1mm |
| T2 | Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement du bas urètre et /ou du vagin ou de l'anus |
| T3 | Envahissement tumoral du haut urètre, de la vessie, de la muqueuse rectale ou du pelvis |

Annexe 6 : Classification TNM du cancer du pénis

| T - Tumeur primitive | |
|-----------------------------|---|
| pTx | Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive |
| T0 | Pas de signe de tumeur primitive |
| Tis | Carcinome in situ |
| Ta | Carcinome verruqueux non infiltrant |
| T1 | Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial |
| T1a | Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial sans invasion lympho-vasculaire ou périneurale à l'exclusion du haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde) |
| T1b | Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial avec invasion lympho-vasculaire ou périneurale ou de haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde) |
| T2 | Tumeur envahissant le corps spongieux avec ou sans invasion de l'urètre |
| T3 | Tumeur envahissant le corps caverneux avec ou sans invasion de l'urètre |
| T4 | Tumeur envahissant d'autres structures adjacentes |

Annexe 7 : Recommandations thérapeutiques des stades in situ des tumeurs du pénis (CCAFU)

| Type de lésion | Options thérapeutiques | Grade de recommandation |
|-----------------------|--|--------------------------------|
| Tis | Crème cytotoxique puis surveillance rapprochée | B |
| | Laser CO2 ou Yag puis surveillance rapprochée | B |
| | Biopsie-exérèse ou resurfaçage | B |
| | Photothérapie dynamique avec biopsie de contrôle obligatoire | C |

Annexe 8 : Séance de laser CO2 pour le traitement d'une récurrence de NIE du frein





DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 10 : Questionnaire patient élaboré pour l'étude

Questionnaire patient

Merci de répondre à toutes les questions :

1) Quelles étaient vos inquiétudes avant traitement ?

- | | | |
|------------------------------|-----|-----|
| - Douleurs | Oui | Non |
| - Perte de fonctionnalité | Oui | Non |
| - Perte de sensibilité | Oui | Non |
| - Problèmes de cicatrisation | Oui | Non |
| - Efficacité du traitement | Oui | Non |

2) Etes-vous satisfait(e) de la cicatrisation ?

- 4-Très
- 3-Moyennement
- 2-Peu
- 1-Pas du tout

Raison :

3) Etes-vous gêné(e) dans votre vie sexuelle ?

Oui Non Non concerné(e)

Raison :

4) Avez-vous des douleurs sur la zone traitée au laser ?

Oui Non

Si Oui, remplir le questionnaire EVA

5) Remplir le questionnaire DLQI :

6) Continuez-vous à être suivi(e) ? :

7) Êtes-vous rassurés quant au risque de récurrence ?

Oui Non

8) Êtes-vous globalement satisfait(e) de la prise en charge ?

Oui Non

Raison :

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE : Traitement des néoplasies intraépithéliales génitales par laser CO2 : étude rétrospective au CHU de Caen.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS :

Introduction : Les néoplasies intraépithéliales (NIE) génitales sont des précurseurs de carcinomes épidermoïdes. Le traitement idéal doit être efficace, conservateur et bien toléré. Le laser CO2 est un des traitements recommandés, mais dont l'efficacité et la tolérance n'ont fait l'objet que de peu d'études. Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Seize patients (8 femmes et 8 hommes) traités par laser CO2 pour une NIE génitale de haut grade ou différenciée, ont été inclus. Les marges latérales cliniques prises lors du traitement étaient de 3 à 5 mm. La séance de laser CO2, l'évaluation de la réponse thérapeutique et le suivi étaient réalisés par un dermatologue du CHU de Caen. Résultats : L'âge moyen des patients était de 68.1 ans avec un délai de suivi moyen de 52,7 mois (5- 130). Les lésions étaient uniques pour 87,5% des patients. Le taux de récurrence des NIE vulvaires après traitement par laser CO2 était de 58% et de 40% pour les hommes. Il n'existait pas d'altération de la qualité de vie ou de modifications de l'activité sexuelle pour plus de 90% des patients. Conclusion : Quels que soient les traitements recommandés des NIE, les récurrences sont fréquentes. Le laser CO2 est une option thérapeutique conservatrice, efficace et bien tolérée. Il permet d'obtenir rapidement une rémission clinique, mais comme tous les traitements disponibles, un suivi dermatologique au long cours reste nécessaire.

MOTS CLES : néoplasie intraépithéliale, laser CO2, qualité de vie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Treatment of genital intraepithelial neoplasia with carbon dioxide laser : a retrospective study at the University Center Hospital of Caen.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Genital intraepithelial neoplasia (NIE) are precursors of squamous cell carcinoma. Ideal treatment must be efficient, conservative and well tolerated. CO2 laser is one of the recommended treatment, but its efficiency and its tolerance have not been much studied. Material and methods : It is a retrospective and monocentric study. Sixteen patients (8 women and 8 men) treated with CO2 laser for a genital IEN, high-grade or differentiated, have been included. Clinical laterals margins taken during treatment were 3 to 5 mm. The CO2 laser session, the therapeutic response's assessment and follow-up have been undertaken by a dermatologist from the University Center Hospital of Caen. Results: Patients' mean age was 68.1 years old with a mean follow-up of 52.7 months (5-130). The lesions were unique for 87,5% of patients. Recurrence rate of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) after CO2 laser treatment were 58% and 40% for men. There was no impact on the patients' quality of life or any modifications of sexual activity for more than 90% of them. Conclusion: Whatever are the recommended treatments for intraepithelial neoplasia, recurrences are frequent. CO2 laser is a conservative therapeutic option, effective and well tolerated. It allows to obtain a fast clinical remission, but as all available treatments, a long-term dermatologic follow-up remains necessary.

KEY WORDS : intraepithelial neoplasia, CO2 laser, quality of life