Revues générales

Pathologie génitale à HPV chez l'homme

RÉSUMÉ : L'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Sur le pénis, elle est le plus souvent asymptomatique mais des lésions peuvent apparaître chez une minorité de patients infectés, sous une forme bénigne (condylomes), bénigne mais avec possible transformation tardive en carcinome épidermoïde (tumeur de Buschke-Löwenstein), précancéreuse (néoplasies HPV-induites : maladie de Bowen et papulose bowénoïde) ou cancéreuse (carcinome épidermoïde HPV-induit).

J.-N. DAUENDORFFER
Département de pathologie génitale et IST, Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Il existe plus de 200 types de papillomavirus humains (HPV), parmi lesquels des HPV à faible risque oncogène (6 et 11 notamment) et des HPV à haut risque de cancer dits HPV oncogènes (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45…). Un même patient peut être co-infecté par des HPV non oncogènes à l'origine de condylomes, sans risque d'évolution vers une lésion maligne, et des HPV oncogènes latents responsables de la survenue ultérieure de lésions précancéreuses et cancéreuses. L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde, avec une prévalence de 1 à 5 % [1]. Elle est le plus souvent asymptomatique, des lésions n'apparaissant que chez une minorité de patients infectés.

Condylomes

En Europe, l'incidence annuelle des condylomes ano-génitaux est estimée entre 0,13 et 0,16 % de la population [2]. L'infection a le plus souvent lieu au début de l'activité sexuelle. Le risque de transmission après contact sexuel est plus important de la femme vers l'homme que dans le sens inverse. La durée d'incubation est variable, le plus souvent de quelques semaines à quelques mois, parfois jusqu'à plusieurs années. Cette durée d'incubation serait plus courte chez la femme (médiane de 2,9 mois) que chez l'homme (médiane de 11 mois) [3]. L'élimination virale naturelle spontanée des HPV s'effectue dans plus de 90 % des cas en 24 mois.

1. Aspects cliniques

Les condylomes acuminés représentent la forme clinique la plus fréquente : lésions tumorales de taille variable (1 à 5 mm), exophytiques, kératosiques, souvent multiples (***fig. 1***), parfois confluentes en plaques (***fig. 2***), couleur peau normale, hypochromes ou pigmentées (***fig. 3***). Les lésions peuvent être papillomateuses (***fig. 4***), papuleuses ou micropapuleuses, voire seulement maculeuses (condylomes plans) (***fig. 5***). Chez l'homme non circoncis, le gland, le sillon balano-préputial, le frein et la face interne du prépuce sont fréquemment

Fig. 1 : Condylomes acuminés du sillon balano-préputial.

Revues générales

Fig. 2 : Condylomes acuminés en plaques.

Fig. 3 : Condylomes pigmentés.

Fig. 4 : Condylomes hyperpapillomateux.

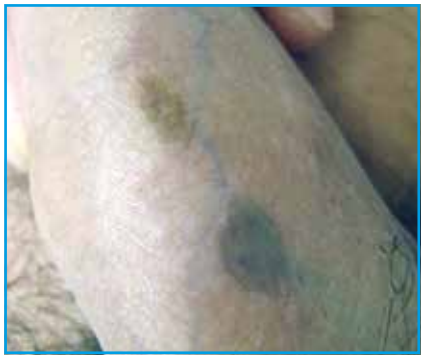

Fig. 5 : Condylomes plans.

Fig. 6 : Condylomes du méat urétral.

atteints alors que l'atteinte du fourreau du pénis prévaut chez l'homme circoncis. Les atteintes du méat (***fig. 6***), de l'urètre distal, du scrotum, du pubis, de l'abdomen, des plis inguinaux et de la région anale et périanale sont possibles. L'examen clinique à l'œil nu pourra s'aider d'un examen au dermoscope lorsque les lésions sont de petite taille. La péniscopie et le test à l'acide acétique 5 % n'ont pas démontré leur intérêt [4].

2. Histopathogie

Le diagnostic des condylomes est le plus souvent clinique, notamment en cas de condylome acuminé. Une biopsie n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique devant un aspect inhabituel. L'examen histologique montre alors une hyperkératose, une acanthose, une papillomatose, la présence de koïlocytes (kératinocytes comportant une vacuolisation périnucléaire) correspondant à l'effet cytopathogène de l'HPV, et l'absence d'atypies cytonucléaires. Le typage viral par biologie moléculaire n'est pas indiqué pour les condylomes puisque plus de 95 % d'entre eux sont dus aux HPV 6 et 11 [5].

3. Diagnostics différentiels

Parmi les diagnostics différentiels à envisager, citons certaines variations physiologiques (papules perlées de la couronne du gland, grains de Fordyce), des dermatoses infectieuses (*molluscum contagiosum, condylomata lata*), des dermatoses inflammatoires (lichen plan, lichen *nitidus*) et des tumeurs bénignes (syringomes…). En particulier devant des condylomes pigmentés, pourront être envisagés une papulose bowénoïde, des macules mélanotiques ou des kératoses séborrhéiques. D'ailleurs, les kératoses séborrhéiques génitales et les condylomes ne peuvent pas toujours être distingués ni cliniquement ni histologiquement, les faisant dénommer parfois "condylomes à type de pseudo-kératose séborrhéique" [6].

4. Explorations complémentaires

L'exploration s'articule autour de quatre points :
– l'examen des autres sites anatomiques potentiellement atteints consiste à inspecter l'urètre distal, la zone anale et périanale, les lèvres et la cavité buccale. Chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), un toucher rectal et une anuscopie sont recommandés à la recherche d'une atteinte endocanalaire ;
– le dépistage des autres IST comprendra les sérologies VIH 1 et 2, syphilis, hépatites B et C, et une recherche de *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* par PCR sera pratiquée sur le premier jet urinaire. Chez les HSH, seront réalisées en plus une sérologie VHA (chez les patients ne connaissant par leur statut vaccinal) et une recherche de *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* par PCR dans le canal anal et l'oropharynx ;
– en plus de la sérologie VIH 1 et 2 systématique, d'autres facteurs d'immunodépression seront recherchés, notamment

Fig. 7 : Condylomes des cuisses chez un patient HIV+.

Revues générales

en cas d'atteinte profuse et de résistance au traitement. L'immunodépression est en effet associée à des lésions à HPV plus fréquentes, plus étendues (***fig. 7***) et plus résistantes aux traitements ;
– le dépistage de lésions liées à l'HPV sera réalisé chez les partenaires sexuels.

5. Traitement

Les différents moyens thérapeutiques comprennent :
– des traitements chimiques auto-appliqués (5-fluorouracile 5 % crème, podophyllotoxine en solution à 0,5 %) ou non (acide trichloroacétique) ;
– un traitement immunomodulateur : imiquimod crème 5 % ;
– des traitements physiques (destructeurs ou ablatifs) : cryothérapie, laser, électrocoagulation, exérèse chirurgicale.

Le choix de la technique dépend de la localisation, du nombre et de la taille des lésions, de l'expérience du dermatologue, du souhait du patient (méthode auto-appliquée ou destruction par le médecin), du coût et de la tolérance du traitement. Une méta-analyse française en réseau, portant sur le traitement des condylomes anogénitaux chez l'immunocompétent et totalisant 49 essais contrôlés randomisés, a conclu que l'exérèse chirurgicale, l'association imiquimod-technique destructrice et l'électrocoagulation étaient les traitements les plus efficaces [7]. La podophyllotoxine 0,5 % était le traitement le plus efficace parmi les traitements auto-appliqués par le patient.

En pratique, en cas de lésions limitées en nombre et en taille, le traitement peut faire appel à la cryothérapie (répétée toutes les 2 à 4 semaines), l'imiquimod ou la podophyllotoxine [8]. Si les lésions sont nombreuses (> 10) ou étendues (> 1 cm^2), le traitement repose sur l'imiquimod (en informant le patient sur les effets indésirables) ou la destruction physique (laser, chirurgie ou électrocoagulation), ces deux modalités pouvant être associées en cas de récidive. Une posthectomie est parfois proposée en cas de lésions multiples du prépuce résistantes aux traitements usuels. Le traitement des condylomes du méat repose sur la chirurgie ou, lorsque la limite proximale des lésions est visible à l'inspection, sur la cryothérapie, l'imiquimod ou la podophyllotoxine.

L'usage du préservatif et l'arrêt du tabac seront préconisés, le tabagisme étant un facteur de risque de condylomes anogénitaux et de persistance de l'infection génitale à HPV [9].

Enfin, le vaccin nonavalent Gardasil 9® est indiqué en prévention des condylomes (et des lésions précancéreuses liées aux HPV oncogènes) chez les garçons de 11 à 19 ans et chez les HSH jusqu'à 26 ans. Son intérêt en prévention des récidives de condylomes est en cours d'étude (PHRC national). Son intérêt curatif nécessite d'être évalué.

Tumeur de Buschke-Löwenstein

La tumeur de Buschke-Löwenstein (TBL), ou condylome acuminé géant, est une tumeur épithéliale rare décrite par Buschke et Löwenstein en 1925, plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Elle est liée à un HPV non oncogène (HPV 6 et 11 dans 90 % des cas), plus rarement à un HPV oncogène. Elle se distingue toutefois d'un condylome acuminé par sa taille, son potentiel de refoulement des tissus avoisinants et le risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif. L'absence de rupture de la membrane basale dermo-épidermique et l'absence d'évolution métastatique (en l'absence de transformation en carcinome épidermoïde) la différencient du carcinome épidermoïde auquel elle peut ressembler cliniquement. Certains auteurs considèrent la TBL au contraire comme une forme débutante de carcinome verruqueux ou comme une forme rare de carcinome épidermoïde verruciforme, aux côtés du carcinome condylomateux, du carcinome verruqueux et du carcinome *cuniculatum* [10].

1. Aspects cliniques

Les symptômes, parfois liés à l'infiltration profonde qui peut succéder au développement exophytique de la lésion, peuvent être : douleur, saignements, prurit, formation de fistules, surinfection pouvant conduire à une bactériémie. Des difficultés d'hygiène peuvent survenir.

L'examen clinique montre une tumeur étendue, verruqueuse, exophytique, classiquement en "chou-fleur". La TBL génitale débute volontiers dans le sillon balano-préputial sous la forme d'un banal condylome, pour s'étendre ensuite lentement et en l'absence de traitement au gland, au prépuce et au fourreau du pénis, voire au pubis et au scrotum. Elle peut se localiser d'emblée sur le scrotum ou dans les plis inguinaux (***fig. 8***). L'extension lente de la tumeur se fait en surface mais aussi en profondeur, avec un envahissement progressif des structures de voisinage. L'examen clinique doit comporter également la palpation des aires ganglionnaires inguinales et l'examen de la région périnéale et anale à la recherche de condylomes ou d'une extension de la TBL génitale. La TBL est plus fréquente et d'évolution plus rapide en cas d'immunosuppression VIH ou iatrogène. Une transformation en carcinome épidermoïde invasif survient généralement tardivement, après plusieurs années d'évolution, et expose

Fig. 8 : Tumeur de Buschke-Löwenstein du fourreau du pénis, du pubis et des plis inguinaux.

Fig. 9 : Carcinome épidermoïde compliquant une tumeur de Buschke-Löwenstein.

au risque d'évolution métastatique ganglionnaire et viscérale (***fig. 9***).

2. Histopathologie

Le diagnostic de TBL repose sur l'examen histologique d'une biopsie large, chirurgicale plutôt que réalisée au punch, afin de ne pas conclure à tort à un condylome ou une kératose séborrhéique, et en ciblant une zone paraissant cliniquement moins bien différenciée.

Cet examen histologique montre une tumeur épithéliale kératinisée exophytique bourgeonnante avec papillomatose et acanthose marquées, sans atypies. Il s'y associe une parakératose et de nombreux koïlocytes. La vérification du respect de la membrane basale est cruciale puisque, dans le cas contraire, le diagnostic de TBL est écarté au profit du diagnostic de carcinome épidermoïde (CE) micro-invasif ou invasif survenant sur TBL.

3. Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel se pose avec les condylomes dont l'aspect histologique sur biopsie est identique à la TBL, cette dernière se différenciant macroscopiquement par sa grande taille. Seront également éliminés une maladie de Bowen (néoplasie intraépithéliale HPV-induite) liée à un HPV oncogène, dans une forme verruqueuse, ainsi qu'un carcinome épidermoïde bien différencié tel que le carcinome verruqueux caractérisé par l'absence de rupture de la membrane basale et par l'absence d'atypie comme la TBL, mais qui s'en différencie par l'absence d'effet cytopathogène à HPV.

4. Examens complémentaires

Une anuscopie en cas de rapports anaux réceptifs ou d'extension périanale de la tumeur recherchera des lésions HPV-induites. Une IRM du pénis et du scrotum, voire une IRM (ou une tomodensitométrie) pelvienne, permettront d'évaluer l'invasion locale de la tumeur et de guider le geste chirurgical. Un bilan sera réalisé à la recherche d'autres IST.

5. Traitement

Parmi l'ensemble des traitements proposés, l'exérèse chirurgicale semble d'efficacité supérieure aux traitements médicaux, surtout en cas d'immunosuppression liée au VIH. Le traitement chirurgical de la TBL repose sur l'exérèse complète de la lésion. La marge d'exérèse n'est pas codifiée. Le risque de récidive locale reste important même en cas d'exérèse cliniquement et histologiquement complète. L'avantage de l'exérèse chirurgicale est de permettre un examen histologique complet de la pièce d'exérèse afin d'éliminer une zone invasive. Les autres modalités thérapeutiques (chimiothérapie et interféron alpha intralésionnel ou systémique, acitrétine ou isotrétinoïne, imiquimod topique, radiothérapie, vaporisation au laser CO_2 [11]) doivent être discutées en RCP et peuvent être utilisées isolément ou associées à la chirurgie, notamment afin de diminuer le volume lésionnel en préopératoire.

Néoplasies intraépithéliales HPV-induites

Il existe deux grands types de néoplasies intraépithéliales (NIE) dont l'étiologie, le potentiel évolutif et le traitement sont différents : les NIE liées au papillomavirus humain dites HPV-induites (NIE-HPV) et les NIE non liées à l'HPV, dites NIE différenciées (***tableau I***). Les NIE-HPV sont toujours liées à des HPV oncogènes, principalement HPV 16 suivi par HPV 33 et 18 (liste non exhaustive).

Type histologique	NIE HPV-induite	NIE différenciée
Atypies cytonucléaires	Sur toute la hauteur de l'épithélium	Basales et suprabasales
HPV oncogène	Oui	Non
Dermatose sous-jacente	Non	Oui (lichen scléreux++)
Recherche d'IST associée	Oui	Non
Examen partenaire	Oui	Non
Bilan d'extension (imagerie)	Non	Non
Options thérapeutiques	**Imiquimod** (forme plurifocale) **Chirurgie** (forme monofocale) 5-fluorouracile Laser Cryothérapie Électrocoagulation	**Chirurgie** (laser CO_2)

Tableau I : Les deux grands types de NIE.

Revues générales

- NIE HPV-induite
- HSIL
- Maladie de Bowen/papulose bowénoïde/érythroplasie de Queyrat
- NIE/PIN usuelle
- NIE/PIN classique
- NIE/PIN indifférenciée
- NIE/PIN 3
- Carcinome *in situ*

Tableau II : Anciennes dénominations des NIE-HPV. NIE : néoplasie intraépithéliale. PIN : *Penile Intra-Epithelial Neoplasia*. HSIL : *High-grade Squamous Intra-epithelial Lesion*.

Les NIE-HPV sont plus fréquentes que les NIE différenciées puisqu'elles représentent au moins 80 % de l'ensemble des NIE péniennes [12].

Ces deux types de néoplasies intra-épithéliales (NIE) partagent une définition histologique : ce sont des lésions définies par la présence d'atypies cytologiques et architecturales kératinocytaires intraépithéliales, ne franchissant pas la membrane basale. Elles ont aussi en commun une évolution variable, allant d'une possible régression spontanée pour certains types de NIE à des formes micro-invasives puis invasives. Elles constituent ainsi de potentiels précurseurs du carcinome épidermoïde (CE) du pénis.

Selon les auteurs, les NIE HPV-induites sont parfois également mentionnées sous les termes de : HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*), NIE classiques ou bowénoïdes ou de type commun ou indifférenciées ou encore carcinome *in situ* (***tableau II***). La classification la plus récente concernant le pénis est celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), préférant le terme "NIE HPV-induite" dont trois sous-types sont individualisés : NIE condylomateuses (ou "*warty*"), NIE basaloïdes et NIE mixtes (c'est-à-dire basaloïdes et condylomateuses) [13].

1. Aspects cliniques

Les NIE-HPV sont mono- ou multifocales. Leur aspect est polymorphe, maculeux parfois, plus fréquemment papuleux ou en plaques. Elles sont localisées sur les zones cutanées (face externe du prépuce, fourreau du pénis, scrotum, pubis) ou plus fréquemment muqueuses (gland, méat urétral, face interne du prépuce). Il est habituel de distinguer sur le plan clinique :

– la papulose bowénoïde, multifocale, réalisant typiquement des papules multiples grisâtres ou pigmentées, parfois érythémateuses possiblement regroupées en plaques (***fig. 10 et 11***). Cette forme est l'apanage des sujets plus jeunes ;

– la maladie de Bowen, plus volontiers monofocale, réalisant une plaque d'extension lente et centrifuge, de couleur variable : érythémateuse (anciennement dénommée érythroplasie de Queyrat sur le gland) (***fig. 12***), leucoplasique (***fig. 13***), érythroleucoplasique (***fig. 14***), rarement pigmentée. Cette forme est plus fréquente chez les hommes au-delà de 50 ans.

Fig. 10 : NIE-HPV induite de type papulose bowénoïde du fourreau du pénis.

Fig. 11 : NIE-HPV induite de type papulose bowénoïde diffuse sur le fourreau du pénis et le scrotum.

Fig. 12 : NIE-HPV induite de type maladie de Bowen érythroplasique maculeuse du gland.

Fig. 13 : NIE-HPV induite de type maladie de Bowen leucoplasique du gland.

Fig. 14 : NIE-HPV induite de type maladie de Bowen érythroleucoplasique diffuse du gland.

2. Histopathologie

Le diagnostic de NIE-HPV repose dans tous les cas sur l'examen histologique. Le désordre architectural occupe toute la hauteur de l'épithélium, le plus souvent hyperplasique et parfois

papillomateux, avec des kératinocytes présentant des atypies cytonucléaires : multinucléations, noyaux de très grande taille, éléments dyskératosiques, éléments vacuolaires, koïlocytes, mitoses anormales. Deux sous-types de NIE-HPV sont décrits : le type "basaloïde" (population cellulaire homogène, noyaux de petite taille, très tassés) et le type "condylomateux" (plus riche en signes d'infection virale : koïlocytes, multinucléation). En immunohistochimie, deux immunomarquages sont fréquemment positifs : p16 (protéine cellulaire dont le marquage intense et diffus est corrélé à une infection à HPV à haut risque oncogène) et Ki67/MIB1 (marqueur de prolifération cellulaire). La recherche d'HPV en biologie moléculaire et le typage de l'HPV oncogène sont sans intérêt pronostique ou thérapeutique.

3. Diagnostics différentiels

Dans les formes multifocales de type "papulose bowénoïde", la biopsie permettra de distinguer une NIE-HPV de simples condylomes plans ou papuleux pigmentés qui peuvent toutefois coexister chez un(e) même patient(e).

Dans les formes monofocales, la biopsie permettra de distinguer une NIE-HPV érythroplasique d'une maladie de Paget extra-mammaire, d'un psoriasis ou d'un lichen plan, et une NIE-HPV leucoplasique d'un lichen scléreux, d'une NIE différenciée et d'une hyperplasie épithéliale verruqueuse.

4. Examens complémentaires

Un bilan d'extension à la recherche d'autres localisations d'infection à HPV est indispensable comportant un examen clinique génital, anal et buccal, et une anuscopie en cas d'antécédent de rapport sexuel anal réceptif, même en l'absence de lésion anale cliniquement détectable.

Les NIE-HPV correspondant à des lésions intraépithéliales, aucun bilan d'extension par imagerie n'est indiqué. Un bilan biologique à la recherche d'une IST est indiqué, parfois complété par la recherche d'une immunodépression. Le risque de transmission d'HPV justifie un bilan chez la/le partenaire.

5. Évolution

L'évolution des NIE-HPV est variable : régression spontanée décrite dans la forme "papulose bowénoïde", persistance, récidive ou évolution vers un carcinome épidermoïde. Chez l'homme, la fréquence de l'évolution d'une NIE vers un carcinome épidermoïde et les facteurs de risque sont moins connus que chez la femme. Le risque d'évolution d'une NIE du gland serait de 10 à 30 % alors que celui d'une NIE du fourreau serait de 5 %. Des lésions de NIE HPV-induite sont présentes en périphérie de 45 % des carcinomes épidermoïdes invasifs du pénis en France [14].

6. Traitement

Les moyens thérapeutiques disponibles chez l'homme varient selon le type clinique, la localisation, la taille et le nombre de lésions, le terrain (immunosuppression), l'expérience et l'accessibilité du dermatologue aux différentes techniques (photothérapie dynamique [PDT] et laser CO_2), les préférences du patient. Il conviendra de s'assurer, par un examen complet de toutes les lésions et si besoin par biopsies multiples ciblant notamment les zones infiltrées, tumorales ou ulcérées, de l'absence de CE invasif en cas de traitement conservateur non chirurgical. La décision thérapeutique repose sur la distinction clinique entre la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde.

Concernant la **maladie de Bowen**, le traitement chirurgical consiste en l'exérèse avec une marge latérale minimale de 3 mm. En fonction de sa taille, la perte de substance pourra être refermée par suture directe ou greffe de peau totale. Si la lésion est située sur le prépuce, on proposera une posthectomie. Sur le gland, une décortication (consistant en l'excision de l'épithélium et du chorion) suivie d'une greffe de peau totale sera réalisée, associée à une posthectomie afin de favoriser la prise du greffon. La chirurgie permet de mettre en évidence, grâce à l'analyse histologique complète de la pièce d'exérèse, une éventuelle zone invasive qui n'aurait pas été identifiée sur la biopsie, ce qui s'observe dans 20 % des maladies de Bowen opérées [15]. Il existe des alternatives au traitement chirurgical qu'il est possible d'envisager au cas par cas : le 5-FU, l'imiquimod (hors AMM), la PDT (hors AMM) et le laser CO_2 ou Nd-YAG [16]. Dans une revue portant sur 29 séries et cas rapportés de NIE bowénoïde du pénis traités hors AMM par l'imiquimod en crème à 5 %, une réponse complète a été observée chez 63 % des patients mais elle est variable selon la localisation : 53 % en cas de maladie de Bowen localisée sur le gland ou le prépuce, 88 % en cas de maladie de Bowen située sur la peau du pénis [17]. En pratique, la tolérance clinique est moyenne chez les hommes non circoncis.

Concernant la **papulose bowénoïde,** le traitement doit être conservateur du fait du faible risque d'évolution vers un carcinome épidermoïde et de sa possible régression spontanée. La stratégie de traitement est identique à celle des condylomes, bien que les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie notamment) et les récidives soient plus fréquentes, expliquant la nécessité de recourir à la destruction des lésions par vaporisation au laser CO_2 ou électrocoagulation au bistouri électrique. Dans l'étude de Deen *et al.*, l'imiquimod permet d'obtenir une rémission complète dans 75 % des cas [17]. Il pourrait également avoir un intérêt en cas de lésions nombreuses, en traitement néoadjuvant avant le laser CO_2.

Le vaccin nonavalent Gardasil 9® est indiqué en prévention des lésions précancéreuses liées aux HPV oncogènes (et des condylomes liés aux HPV non onco-

Revues générales

gènes) chez les garçons de 11 à 19 ans et chez les HSH jusqu'à 26 ans.

Carcinome épidermoïde HPV-induit

Les cancers du pénis sont rares, leur incidence respective estimée étant de 449 nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine [18]. Ils concernent des patients âgés, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 71 ans. Le carcinome épidermoïde (CE) est la tumeur maligne la plus fréquente puisqu'il représente plus de 95 % des cancers du pénis.

Les facteurs de risque de cancer du pénis sont multiples [19]. Ils comprennent l'infection à HPV, l'absence de circoncision, la présence d'un phimosis, une hygiène locale défectueuse, une inflammation chronique (lichen scléreux), une obésité, un statut socio-économique bas, l'existence de lésions précancéreuses, une immunosuppression, le tabagisme, un antécédent de photothérapie, l'âge précoce des premiers rapports sexuels et un nombre élevé de partenaires sexuels. Ainsi, deux voies distinctes de carcinogénèse sont décrites, l'une liée à l'HPV (HPV oncogènes à haut risque, HPV 16 surtout) et l'autre non liée à l'HPV, dont vont dépendre les différents types histologiques de carcinome épidermoïde, HPV ou non HPV-dépendants.

La prévalence de l'infection à HPV (notamment à HPV oncogènes 16 et 18) au cours du CE du pénis varie selon les études entre 13 et 55 %, en fonction de la population étudiée et des méthodes de détection des HPV utilisées [20]. En Europe, elle s'élève à 32 %. L'association à un HPV oncogène, HPV 16 (72 % des cas) ou 18 (6 % des cas), est plus fréquente pour certains types histologiques de CE, comme les CE basaloïde (HPV+ dans 76 % des cas), condylomateux (HPV+ dans 39 % des cas) et mixte condylomateux-basaloïde (HPV+ dans 82 % des cas). La détermination du caractère HPV-induit ou non HPV-induit du CE par l'immunomarquage p16 pourrait avoir un intérêt pronostique, avec une survie spécifique à 5 ans meilleure pour les CE HPV-dépendants (93 % *vs* 78 %) [21]. Cependant, cet intérêt pronostique n'ayant pas été confirmé par deux autres études, il n'influence pas la stratégie thérapeutique figurant dans les recommandations actuelles [22].

POINTS **FORTS**

- Le typage viral par biologie moléculaire n'est pas indiqué en pratique pour les condylomes puisque plus de 95 % des condylomes ano-génitaux sont dus aux HPV 6 et 11.
- La tumeur de Buschke-Löwenstein est une tumeur bénigne liée à des HPV non oncogènes mais dont la transformation tardive en carcinome épidermoïde est possible.
- Il existe deux types de néoplasie intraépithéliale HPV-induite, la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde, dont le diagnostic repose sur une confrontation anatomoclinique.
- Chez les patients ayant un carcinome épidermoïde du pénis à risque d'atteinte ganglionnaire, la chirurgie des aires ganglionnaires inguinales constitue le seul moyen fiable de diagnostiquer et traiter un envahissement ganglionnaire, sachant que celui-ci conditionne le pronostic.

1. Aspects cliniques

Le CE peut se présenter sous la forme d'une tumeur, d'une plaque plus ou moins infiltrée ou bourgeonnante leucoplasique, érythroplasique ou érythroleucoplasique, ou encore d'une ulcération chronique. Il siège majoritairement en distalité, sur le gland (***fig. 15***)

Fig. 15 : Carcinome épidermoïde micro-invasif du gland.

Fig. 16 : Carcinome épidermoïde invasif HPV-induit du méat urétral.

(48 % des cas) ou le prépuce (21 %). Le sillon balano-préputial, le fourreau et le méat (***fig. 16***) sont plus rarement atteints. En cas de phimosis serré, une lésion siégeant sur le gland ou la face interne du prépuce peut être difficile à observer. L'examen clinique sera complété par la recherche d'une extension locale, urétrale, caverneuse ou périnéale et la palpation des aires ganglionnaires inguinales. La localisation préputiale est considérée comme ayant un meilleur pronostic du fait d'un plus faible risque d'extension ganglionnaire. En présence d'adénopathies palpables, leur nombre, leur topographie uni- ou bilatérale, leur caractère fixé ou ulcéré seront notés.

Revues générales

2. Histopathologie

Le diagnostic de CE du pénis repose sur l'examen histologique. On distingue :
– les **CE liés à l'HPV** dont le CE basaloïde et le CE condylomateux : leur précurseur est la NIE HPV-induite ;
– les **CE non liés à l'HPV**, les plus fréquents, parmi lesquels le CE de type "habituel" et le CE verruqueux.

La classification OMS des tumeurs du pénis, actualisée en 2016, distingue d'autres types histologiques plus rares, HPV-induits ou non HPV-induits, dont certains sont considérés de plus mauvais pronostic comme les CE à cellules claires, adénosquameux et sarcomatoïdes [13].

L'analyse histologique de la biopsie mais **surtout celle de la pièce d'exérèse** préciseront le grade histologique, la présence d'emboles vasculaires et/ou lymphatiques, l'envahissement périneural et la profondeur d'invasion. On déterminera si l'atteinte est limitée au chorion ou s'il existe un envahissement des corps spongieux et caverneux ou de l'urètre. L'examen histologique de la pièce d'exérèse étudiera en outre les marges chirurgicales en périphérie et en profondeur, ainsi que les modifications histologiques en périphérie du CE : NIE HPV-induite ou différenciée, HEV, lichen scléreux.

Cet examen réalisé sur l'ensemble de la lésion et non seulement sur une biopsie ainsi que le bilan d'extension permettront de préciser le stade TNM du CE (***tableau III***), conditionnant leur prise en charge.

3. Diagnostics différentiels

Le diagnostic clinique et surtout histologique éliminera des lésions précancéreuses (NIE HPV-induites et différenciées, hyperplasie épithéliale verruqueuse), une tumeur de Buschke-Löwenstein (pouvant se compliquer d'un CE), une maladie de Paget, d'autres tumeurs malignes primitives du pénis (carcinome basocellulaire ou annexiel, mélanome, sarcome, lymphome…) ainsi que des métastases péniennes, notamment de cancer de la prostate ou colorectal.

T	Tumeur primitive
pTx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas 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 lymphovasculaire ou périneurale à l'exclusion du haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde)
T1b	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial avec invasion lymphovasculaire 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
cN	**Ganglions régionaux (clinique : palpation ou imagerie)**
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
N0	Pas de ganglion inguinal palpé
N1	Palpation d'un seul ganglion unilatéral mobile
N2	Palpation de ganglions multiples ou bilatéraux mobiles
N3	Ganglions inguinaux fixés ou ganglions pelviens, unilatéraux ou bilatéraux
pN	**Ganglions régionaux (pathologique : biopsie ou exérèse)**
pNx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
pN0	Pas d'atteinte ganglionnaire régionale
pN1	≤ 2 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales sans extension extracapsulaire
pN2	≥ 3 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales ou atteinte bilatérale, sans extension extracapsulaire
pN3	Métastase ganglionnaire pelvienne, extension extracapsulaire
M	**Métastases à distance**
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance
G	**Grade histologique**
Gx	Renseignements insuffisants pour classer le grade histologique
G1	Bien différencié
G2	Moyennement différencié
G3-4	Faiblement différencié – indifférencié

Tableau III : Classification TNM des cancers du pénis (d'après [22]).

4. Bilan d'extension

Chez l'homme, les explorations à réaliser en cas de cancer du pénis sont basées sur les recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'Associa-

tion française d'urologie [22]. Le bilan d'**extension locale** repose sur l'IRM après érection pharmaco-induite plutôt que l'échographie du pénis, visant à évaluer l'envahissement urétral et des corps spongieux et caverneux en prévision d'une chirurgie conservatrice.

Le **bilan d'extension ganglionnaire** débute par un examen clinique à la recherche d'adénopathies palpables. L'imagerie inguinale est insuffisamment performante pour préciser l'extension ganglionnaire. Son intérêt se discute en cas de patient difficile à examiner (obésité ou antécédents de chirurgie inguinale) en l'absence de ganglion cliniquement palpable. Cependant, dans notre expérience, l'échographie inguinale réalisée par un radiologue entraîné nous semble intéressante, même en l'absence de difficulté à examiner le patient, pour détecter une extension ganglionnaire infraclinique. L'IRM comme le scanner permettent de rechercher des adénopathies iliaques en cas d'adénopathies inguinales suspectes.

En l'absence d'adénopathie inguinale cliniquement palpable (cN0) :
– seules les tumeurs de faible risque ganglionnaire (≤ pT1G1) ne nécessitent pas d'exploration ganglionnaire invasive ;
– une exploration ganglionnaire invasive est recommandée pour les tumeurs de risque intermédiaire (pT1G2) et les tumeurs à haut risque (pT1G3 et pT2-3 G1-3) : l'analyse du ganglion sentinelle (GS) est recommandée mais si la technique du GS n'est pas réalisable, il est possible de réaliser une exploration par curage ganglionnaire inguinal modifié bilatéral, quoique ce dernier soit grevé d'une morbidité plus importante que la technique du GS.

En présence d'adénopathie inguinale cliniquement palpable, la confirmation de l'envahissement ganglionnaire peut reposer sur la cytoponction à l'aiguille sous échographie de l'adénopathie palpable, qui n'a de valeur que si elle est positive, entraînant un curage ganglionnaire inguinal bilatéral, de type radical du côté N+ et modifié du côté cN0. Aussi la tomographie par émission de positrons au 18F-FDG (pet-TDM) est-elle recommandée et préférée à la cytoponction ganglionnaire en cas de stade cN+, pour confirmer le caractère suspect d'une adénopathie inguinale palpable.

Le **bilan d'extension pelvien** (ganglions iliaques, ganglions rétro-péritonéaux) **et à distance** (autres ganglions et lésions viscérales) n'est pas réalisé pour le stade cN0. Il est justifié pour les stades cN + et repose sur un PET-TDM. En cas de PET-TDM non disponible, ou pourra recourir au scanner thoraco-abdomino-pelvien ou à une IRM pelvienne associée à un scanner thoraco-abdominal. Une scintigraphie osseuse est réalisée en cas de signes cliniques osseux ou d'hypercalcémie. Le dosage du marqueur sérique SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) n'est pas recommandé.

5. Traitement

Le traitement local du CE du pénis et le traitement des aires ganglionnaires n'est pas détaillé dans cet article. Il ne se conçoit qu'en milieu spécialisé du fait de la rareté de la tumeur, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), le principe étant d'être le plus conservateur tout en assurant une guérison carcinologique.

Conclusion

Le rôle du dermatologue dans la prévention, le diagnostic et le traitement des pathologies génitales à HPV chez l'homme est capital puisqu'il intervient dans :
– la prise en charge des lésions bénignes fréquentes (condylomes) ou rares (tumeur de Buschke-Löwenstein) ;
– le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses comme les NIE HPV-induites (maladie de Bowen et papulose bowénoïde) ;
– le diagnostic du carcinome épidermoïde invasif du pénis, dont le traitement sera essentiellement assuré par l'urologue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Patel H, Wagner M, Singhal P *et al.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*, 2013;13:39.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 2012; 30 Suppl 5:F12-23.
3. Arima Y, Winer RL, Feng Q *et al.* Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis*, 2010;202:1181-1184.
4. Kumar B, Gupta S. The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: what does it add? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001;15:27-29.
5. Ball SL, Winder DM, Vaughan K *et al.* Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *J Med Virol*, 2011;83:1345-1350.
6. Zhu WY, Leonardi C, Penneys NS. Detection of human papillomavirus DNA in seborrheic keratosis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci*, 1992;4:166-171.
7. Bertolotti A, Ferdynus C, Milpied B *et al.* Local management of anogenital warts in non-immunocompromised adults: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2020:10:249-262.
8. Bouscarat F, Pelletier F, Fouéré S *et al.* Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:741-745.
9. Gilson R, Nugent D, Werner RN *et al.* 2019-IUSTI European guideline for the management of anogenital warts. IUSTI. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1644-1653.
10. Chaux A, Cubilla AL. Advances in the pathology of penile carcinomas. *Hum Pathol*, 2012;43:771-789.
11. Ayer J, Matthews S, Francis N *et al.* Successful treatment of Buschke-Löwenstein tumour of the penis with carbon dioxide laser vaporazation. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:656-657.
12. Soskin A, Vieillefond A, Carlotti A *et al.* Warty/basaloïd penile intraepithelial neoplasia is more prevalent than differenciated penile intraepithe-

Revues générales

lial neoplasia in nonendemic regions for penile cancer when compared with endemic areas: a comparative study between pathologic series from Paris and Paraguay. *Hum Pathol*, 2012;43: 190-196.

13. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA *et al.* The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – Part A: renal, penile and testicular tumours. *Eur Urol*, 2016;70:93-105.
14. Renaud Vilmer C, Cavelier Balloy B, Verola O *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:284-290.
15. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J *et al.* Glans resurfacing for the treatment of carcinoma *in situ* of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011;59:142-147.
16. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*, 2014;170:245-260.
17. Deen K, Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile inraepithelial neoplasia : an update. *Australas J Dermatol*, 2017;58:86-92.
18. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p.
19. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol*, 2017;6:785-790.
20. Hakenberg OW, Comperat E, Minhas S *et al.* EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*, 2015;67:142-150.
21. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S *et al.* Presence of High-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*, 2006;119:1078-1081.
22. Savoie PH, Morel-Journel N, Murez T *et al.* Recommandations françaises du comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2020-2022 : tumeurs du pénis. *Prog Urol*, 2020;30:S252-279.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.