

Les néoplasies intra-épithéliales du pénis : clinique, histologie et virologie

Olivier AYNAUD

Service de Prévention et Dépistage des Tumeurs de la ville de Paris, Paris

RESUME

L'analyse de 92 lésions péniennes d'aspect clinique dysplasique a montré dans 90 % des cas la présence de mitoses atypiques et/ou d'anomalies des couches basales, donc des caractères de néoplasie intra-épithéliale pénienne (PIN), chez 18,3 % des patients ayant une infection génitale à papillomavirus humain (PVH) dont l'âge moyen était de 31 ans. Les lésions histologiques étaient de bas grade (PIN I) dans 64 % des cas et de haut grade (PIN II-III) dans 33 % des cas dont 4 % de carcinome *in situ*. Des séquences de PVH oncogène ont été détectées par Southern blot dans 75 % des lésions de bas grade et dans 95 % des lésions de haut grade (100 % des carcinomes *in situ*). Les patients ayant des lésions de haut grade étaient de 7 à 10 ans plus âgés que les patients avec une lésion de bas grade. Par ailleurs, il apparaît que les hommes circoncis ont présenté significativement moins de lésions dysplasiques que les non-circoncis. Cette différence n'a pas été retrouvée pour l'infection génitale à PVH.

La bonne corrélation entre les aspects morphologiques, histologiques et virologiques permet un dépistage et un traitement précoce des dysplasies péniennes.

Mots clés : Papillomavirus humains (HPV),

Néoplasie intra-épithéliale (PIN), dysplasie, carcinome, pénis, circoncision.

INTRODUCTION

Le terme de néoplasie a été introduit en 1837 par BURDACH [1] dans son "Traité de Physiologie" pour désigner une formation tissulaire nouvelle" qui a de l'analogie avec la masse organique primordiale". En 1903 A. BORREL [2] a émis l'hypothèse de la présence d'un agent infectieux, pouvant être viral, dans le développement des proliférations épithéliales et en 1912 BOWEN a décrit une variété intra-épidermique d'épithélioma évoluant lentement sous forme de plaques arrondies bistres ou roses et classée comme une dyskératose précancéreuse. DUNN et OGILVIE [3] ont mis en évidence, en 1968, un effet cytopathogène viral dans les lésions condylomateuses, et en 1981 DE VILLIERS a détecté l'ADN viral de l'infection à papillomavirus humain (PVH) [4]. Depuis 70 types de PVHs ont été identifiés dont une vingtaine au niveau de organes anogénitaux : les PVHs de type 6, 11, 42, responsables des condylomes acuminés et des condylomes plans ou papillomes endophytiques, et les PVHs de type 16, 18, 31, 33, 35, 39, considérés comme ayant un haut potentiel oncogène, leur ADN étant retrouvé dans la majorité des néoplasies intra-épithéliales du col utérin ainsi que dans les cancers invasifs [5-9].

D'autre part les données épidémiologiques ont montré une liaison entre le risque de

cancer du col utérin et la transmission sexuelle d'un agent infectieux [10] : d'où l'importance du dépistage des partenaires masculins de femmes ayant des lésions précancéreuses [11] afin d'éviter une récurrence de la partenaire et une éventuelle évolution des lésions masculines [12].

CLINIQUE

Un examen génital sous colposcope (Carl Zeiss OPMI 99) a été pratiqué à 1000 hommes partenaires de femmes ayant une infection génitale à PVH [13]. Parmi ceux-ci, dans 92 cas les lésions ont été diagnostiquées comme étant dysplasiques. et leurs aspects cliniques ont été corrélés à l'histologie et à l'analyse virologique.

Les aspects cliniques observés dans notre population (âge moyen 31 ans) ont été répartis en quatre groupes :

- les lésions planes : macules érythroplasiques, acidophiles sans collerette, limitées, non prurigineuses, non desquamantes, non diffuses, non inflammatoires, marquées par une ponctuation des axes conjonctivo-vasculaires ou un aspect sinusoidal,
- les lésions papuleuses pigmentées : papules grisâtres, bistres, papules érythroplasiques qui présentent un aspect cérébelleux après le test à l'acide acétique,
- les lésions leucoplasiques,

- les lésions exophytiques de types spiculées, voir acuminées leucokératosiques.

L'examen clinique (Tableau 1) montrait dans 63 % des cas (58/92) des lésions de type érythroplasiques et, parmi les lésions exophytiques, 3 % présentaient un aspect leucokératosique. Dans la majorité des processus pathologiques (70 % des cas), la localisation des lésions était de siège balanopréputial. Il était à noter que les lésions uréthrales (19 %) étaient essentiellement méatiques sauf dans un cas (1/18).

L'analyse histologique des lésions du pénis a recherché les signes d'infection à papillomavirus et notamment des modifications nucléaires, la koilocytose, et d'autre part, a recherché des aspects histologiques d'une néoplasie intra-épithéliale (PIN) en particulier la présence de mitoses atypiques et d'anomalies nucléaires des cellules des couches basales profondes. Le degré de gravité a été apprécié en fonction de l'importance de l'hyperplasie des cellules basales et des anomalies architecturales. L'analyse virologique a été réalisée par l'hybridation de l'ADN selon la technique du Southern blot à l'Institut Pasteur.

HISTOLOGIE

L'analyse anatomopathologique a mis en évidence dans 93 % des lésions les caractères histologiques des néoplasies intra-épithéliales. Dans 26 % (24/92) des cas il existait des lésions de grade II et dans 4 % des

Tableau 1 : Corrélation localisation pénienne - morphologie.

Localisation	Nbre de lésions	Morphologies					
		Macules érythropla	Papules		Leucoplasie	Exophytiques	
			bistres	érythro.		spicu.	acumi.
Fourreau	13	3 (23%)	8 (61%)	1 (8%)	1 (8%)	0	0
Prépuce	54	35 (67%)	3 (5,5%)	3 (5,5%)	2 (4%)	11 (20%)	0
Gland	10	5 (50%)	0	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)	0
Méat	18	7 (39%)	0	1 (6%)	5 (28%)	2 (11%)	3 (17%)

VIROLOGIE

cas (4/92) un carcinome *in situ* ou grade III. Selon la nouvelle classification de Bethesda, ces lésions de grade II et III ont été classées en lésion de haut grade (30,5 %, 28/92). Les résultats morpho-histologiques sont résumés dans le Tableau 2. Dans 32 % des cas les patients ayant des lésions de bas grade avaient une partenaire féminine présentant une lésion de haut grade tandis que 76 % des hommes ayant une lésion de haut grade avaient une partenaire féminine présentant une lésion de haut grade. L'âge moyen des patients ayant une lésion de type PIN III, était 37 ans, alors que les patients présentant une néoplasie de bas grade étaient plus jeune de 7 ans. Les signes histologiques de néoplasies de bas grade étaient mis en évidence dans 60 % des lésions planes, papuleuses, leucoplasiques et dans la majorité (75 %) des lésions spiculées (Tableau 2).

La présence de séquences d'ADN des PVHs a été mise en évidence dans 87 % (54/63) des lésions (Tableau 3) ; dans 89 % (48/54), un PVH considéré comme potentiellement oncogène (PVH 16, 18, 31, 33, 35, 39) a été retrouvé. Dans 16 cas, les patients présentaient des lésions associées à un PVH faiblement oncogène (PVH 6, 11, 42) et parmi ces patients, 50 % d'entre eux avaient une infection virale double, associant un PVH de type 6, 11, 42 à un PVH potentiellement oncogène.

La virologie a détecté respectivement l'ADN d'un PVH 16 dans 100 % des carcinomes *in situ* et dans 60 % des PIN II. Des génomes du PVH de type 18 ont été retrouvés dans une leucoplasie de grade II et dans une lésion spiculée PIN I. Dans les deux cas l'infection était double, associant au PVH de type 18 un PVH de type 6/11. Nous avons

Tableau 2 : Corrélations morphologiques - histologiques.

	Nbre de lésions	Histologie			
		PIN I	PIN II - III	Condylome	Dermatose
Macules érythroplasiques	49	30	17	2	0
Papules pigmentées	18	12	5	0	1
Leucoplasies	9	5	3	1	0
Exophytiques	16	12	3	1	0
Total	92	59 (64%)	30 (33%)	4 (4%)	1 (1%)

Tableau 3 : Corrélations histologiques - virologiques.

Histologie	Nb. de lésions	Nb. de cas positifs	Virologie : type d'ADN PVH				
			PVH6,11,42	PVH 16	PVH 18	PVH 33	PVH X
PIN I	37	29	13*	10*	1*	0	11*
PIN II	16	15	2*	9	1*	1*	5*
PIN III	4	4	0	4	0	0	0
Condylome	5	4	1*	1	0	0	3*
Dermatose	1	1	0	0	0	0	1

* Infection double

retrouvé principalement cette double infection dans les lésions exophytiques leucokératosiques et les leucoplasies.

EPIDEMIOLOGIE

La pratique du dépistage des lésions virales génitales chez les hommes, dont la partenaire avait une infection à PVH, a révélé dans 50 à 80 % des cas la présence de lésions à PVH [14, 15]. Les lésions dysplasiques étaient présentes chez 7 à 10 % des hommes venant pour un dépistage [14]. D'autre part, les néoplasies génitales masculines étaient plus fréquemment retrouvées lorsque la partenaire féminine présentait une dysplasie, qu'en cas de condylomes (30 % versus 7 %) [9].

Par ailleurs, si le facteur circoncision n'a pas montré de différence significative par rapport à l'infection à PVH (52 % vs 45 % ; odds ratio [OR] =1,3 ; IC95 % =0,95 - 1,73), cette différence existait par rapport aux lésions dysplasiques (10 % vs 6 % ; OR =1,77 ; IC95 % =1,02 - 3,07) (Tableau 4).

CONCLUSION

Dans une population d'adultes jeunes consultant pour un dépistage à PVH, la présence de lésions génitales érythroplasiques, non inflammatoires, faiblement acidophiles, non diffuses et présentant une vascularisation sinusoidale ou pointilliste, correspond dans 93 % des cas à une lésion de type dysplasique ou néoplasie intra-épithéliale. Dans 68 % des cas les dysplasies péniennes ont une localisation balano-préputiale. D'autre part, nous constatons que si le pré-

puce n'est pas un facteur favorisant les infections à PVH, la circoncision diminue le risque de développement des lésions néoplasiques.

L'analyse histologique montre que 30,5 % des lésions dysplasiques péniennes sont des lésions néoplasiques de haut grade (PIN II-III). Les hommes ayant une lésion de haut grade sont dans 76 % des cas partenaires d'une femme présentant également une lésion cervicale de haut grade. Cette corrélation est retrouvée dans 68 % des lésions de bas grade. Il existe une discordance dans 30 % des cas : 50 à 60 % des hommes ne présentant pas de lésions génitales, ces résultats montrent qu'il faut être prudent avant d'affirmer que toutes les lésions génitales néoplasiques sont dues à une contamination sexuelle. Par ailleurs, les hommes présentant des PIN II-III sont plus âgés de 7 ans par rapport aux hommes ayant des lésions de bas grade. Actuellement nous n'avons pas d'argument pouvant expliquer une éventuelle évolution des lésions néoplasiques intra-épithéliales péniennes car dans la dernière décennie la fréquence du cancer de verge n'a pas augmenté en France, mais c'est peut-être dans 15 ans que nous pourrions évaluer ce risque.

L'hybridation moléculaire (Southern blot) a mis en évidence un PVH potentiellement oncogène dans 56 % des PIN I ; ceux-ci sont présents dans 93 % des PIN II et dans 100 % des PIN III. Ainsi nous observons que la moitié des lésions néoplasiques péniennes est associée à des PVHs faiblement oncogènes ou non identifiés.

Tableau 4 : Corrélation entre circoncision et néoplasie intra-épithéliale du pénis.

Patients	Nbre de cas (%)	Péniscopie normale	Condylome	PIN
Circoncis	263 (26)	143 (54)	104 (39)	16 (6)
Non circoncis	737 (74)	354 (48)	307 (42)	76 (10)

Condylome (42% versus 39%) : OR=1,19 ; NS

PIN (10% versus 6%) : OR=1,77 ; IC95%=1,02 - 3,07

La progression des grades histologiques des néoplasies péniennes en corrélation avec les lésions néoplasiques cervicales et la présence de PVHs oncogènes pose le problème du risque évolutif de ces lésions. Une évolution possible à long terme en cancer invasif ne peut être exclue. Le siège préférentiel des lésions néoplasiques (balano-préputial dans 70 % des cas) et celui des cancers invasifs est le même. L'âge moyen des patients atteints de cancer du pénis est d'environ vingt ans plus élevé que celui des patients porteurs de lésions néoplasiques intra-épithéliales ; ceci correspondrait avec un processus d'évolution lente comme celui du cancer du col. Il est d'autre part probable que l'existence d'infections, répétées ou prolongées, par les différents agents pathogènes sexuellement transmissibles et les facteurs immunologiques jouent un rôle important dans la progression des lésions néoplasiques.

REFERENCES

1. BURDACH CF. : Traité de Physiologie. Trad. Franç., Paris ; Ed. Baillière, 1837.
2. Borrel A. : Epithélioses infectieuses et épithéliomas. Ann Institut Pasteur ; 1903, 17 : 81-112.
3. DUNN AEG, OGILVIE M. : Intranuclear virus particles in human genital wart tissue : observations on the ultrastructure of the epidermal layer. J Ultrastru Res, 1968 ; 22 : 282.
4. DE VILLIERS EM, GISSMANN L, ZUR HAUSEN H. : Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. J Virol, 1981 ; 40 : 932.
5. DURST M, GISSMANN L, IKENBERG H, ZUR HAUSEN H. : A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA, 1983 ; 80 : 3812-3815.
6. BORSHART M, GISSMANN L, IKENBERG H, KLEINHEINZ A, SCHEURLEN W, ZUR HAUSEN H. : A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. Europ mol Biol Org J, 1984 ; 3 : 1151-1157.
7. CRUM C, IKENBERG H, RICHART RM, GISSMANN L. : Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. N Engl J Med, 1984 ; 310 : 880-883.
8. MC CANCE DJ, KARLACHE A, ASHDOWN K. : HPV type 16 and 18 in carcinoma of the penis from Brazil. Int J Cancer, 1986 ; 37 : 55-59.
9. SYRJÄNEN SM, VON KROGH G, SYRJÄNEN KJ. : Detection of human papillomavirus DNA in anogenital condylomata in men using in situ DNA hybridization applied to paraffine sections. Genitourin Med, 1987 ; 63 : 32.

10. BARRASSO R, DE BRUX J, CROISSANT O, ORTH G. : High prevalence of papillomavirus associated penil intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J Med, 1987 ; 317 : 916-23.
11. KESSLER II. : Venereal factors in human cervical cancer evidence for marital cluster. Cancer, 1977 ; 39 : 1912.
12. AYNAUD O, IONESCO M, BARRASSO R. : Penil intraepithelial neoplasia : Specific clinical feature correlate with histologic and virologic findings. Cancer, 1994 ; 74 : 1762-1767.
13. LEVINE RU, CRUM CP, HERMAN E, SILVERS D, FERENCZY A, RICHART RM. : Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia ; a study of the male sexual partners. Obstet Gynecol, 1984 ; 64 : 16-20.
14. AYNAUD O, ARVIS G, IONESCO M. : Péniscopie de dépistage de lésions à papillomavirus chez 400 patients. Contra Fert Sex, 1990 ; 18 : 267-275.
15. SAND P, BOWEN L, BLISCHKE S. : Evaluation of male consorts of women with genital human papillomavirus infection. Obstet Gynecol, 1986 ; 68 : 679-681.
16. AYNAUD O, IONESCO M, BARRASSO R. : Examen génital masculin : l'utilité de la péniscopie et du test à l'acide acétique pour le dépistage des lésions à papillomavirus. Ann Urol, 1992 ; 26 : 53-57.

ABSTRACT

Intra-epithelial neoplasia of the penis : Virology, Histology and Clinical Aspects

O. AYNAUD

Analysis of 92 clinically dysplastic penile lesions revealed the presence of atypical mitoses and/or abnormalities of the basement membrane, definitive of intra-epithelial penile neoplasia, in 90% of cases. In 18.3% of patients (mean age 31 years) there was a genital human papillomavirus (HPV) infection. Histological lesions were low grade (Stage I) in 64% of cases, and high grade (Stages II or III) in 33% of cases, of which 4% were carcinoma in situ. HPV oncogene sequences were detected by Southern blotting in 75% and 95% of low and high grade lesions respectively, including 100% of carcinomas in situ. Patients with Stage II and III lesions were 7 to 10 years older than those with Stage I lesions, although circumcised men showed significantly fewer lesions than non-circumcised men, a difference not seen for the presence of genital HPV infection. The good correlation between morphological, histological and virological features allows screening for and early treatment of penile dysplasias.

Key words : Human papilloma virus (HPV) - intra-epithelial neoplasia - dysplasia - carcinoma - penis - circumcision.