

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 052/13

LA TUMEUR DE BUSCHKE-LOWENSTEIN (A propos de 5 cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/04/2013

PAR

M. RHEOUANI ABDELHADI

Né le 18 Février 1987 à OURDZAGH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Buschke-Lowenstein - Condylome géant - Carcinome verruqueux
Humain papillomavirus - Chirurgie
JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie	
M. KHALLOUK ABDELHAK.....	JUGE
Professeur agrégé d'Urologie	
M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Urologie	

PLAN

INTRODUCTION.....	1
DEFINITION ET TERMINOLOGIE.....	3
HISTORIQUE	5
RAPPEL ANATOMIQUE DU PERINEE	9
I. BORDS ET PLAFOND.....	10
II. MEMBRANES DU PERINEE ET ESPACE PROFOND DU PERINEE.....	11
III. TRIANGLE ANAL.....	13
IV. TRIANGLE UROGENITAL	13
V. INNERVATION ET VASCULARISATION.....	23
RAPPEL MICROBIOLOGIQUE	28
I. LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN	29
II. METHODES DE DETECTION.....	29
III. PATHOGENIE.....	32
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	37
I. MACROSCOPIE.....	38
II. MICROSCOPIE OPTIQUE ET ELECTRONIQUE	39
MATERIELS ET METHODES	43
I. OBJECTIFS.....	44
II. METHODES	44
III. MATERIELS : NOS OBSERVATIONS	45
A. OBSERVATION N°1.....	45
B. OBSERVATION N°2	47
C. OBSERVATION N°3.....	50
D. OBSERVATION N°4.....	53
E. OBSERVATION N°5	55

RESULTATS.....	57
DISCUSSION.....	62
I. EPIDEMIOLOGIE.....	64
II. ANATOMO-PATHOLOGIE	66
III. DIAGNOSTIC POSITIF.....	67
IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	69
V. EVOLUTION	72
VI. TRAITEMENT	74
VII. PREVENTION.....	88
VIII. SUIVI	89
CONCLUSION.....	90
RESUME.....	92
BIBLIOGRAPHIE	98

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : limites du périnée.....	12
Figure 2 : membranes du périnée.....	12
Figure 3 : tissus érectiles du clitoris et du pénis.....	17
Figure 4 : muscles de l'espace superficiel du périnée.....	19
Figure 5 : aspect superficiel du périnée de la femme.....	22
Figure 6 : aspect superficiel du périnée de l'homme.	22
Figure 7 : le nerf pudendal.....	24
Figure 8 : artères du périnée.....	27
Figure 9 : veines du périnée.....	27
Figure 10 : physiopathologie des lésions provoquées par les papillomavirus.....	33
Figure 11 : aspect clinique de tumeur en chou-fleur avec des lésions bourgeonnantes et végétantes.....	38
Figure 12 : aspect microscopique de la tumeur : hyperplasie épithéliale, l'hyperacanthose. (Faible grossissement).....	41
Figure 13 : aspect microscopique de la tumeur : hyperplasie épithéliale, l'hyperacanthose. (Fort grossissement).....	41
Figures 14 et 15 : aspect macroscopique de la tumeur de Buschke- Lowenstein à localisation inguino-scrotale (Patient 1, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	46
Figure 16 : l'aspect de la tumeur en chou-fleur (patient 2, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	48

Figure 17 : aspect peropératoire après exérèse de la tumeur (Patient 2, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	48
Figure 18 : aspect macroscopique de la récurrence tumorale (Patient 2, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	49
Figure 19 : aspect peropératoire de la résection de la récurrence tumorale (Patient 2, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	49
Figure 20 : aspect macroscopique de la TBL sur l'ancienne cicatrice (Patient 3, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	51
Figure 21 : aspect en chou-fleur de la tumeur avec extension aux régions latéro-rétroscrotales (Patient 3, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	51
Figure 22 : l'aspect peropératoire de la tumeur après la résection chirurgicale (Patient 3, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	52
Figure 23 : la TBL associée à la maladie de Bowen (Patient 4, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	54
Figure 24 : aspect macroscopique de la TBL surinfectée à localisation périnéo-scrotale (Patient 5, Service d'urologie, CHU Hassan II de FES).....	56
Figure 25 : répartition des patients selon l'âge.....	58
Figure 26 : différentes localisations de la TBL chez nos malades.....	59
Figure 27 : étapes d'exérèse chirurgicale d'une tumeur cutanée en vue d'une analyse micrographique de Mohs.....	80

INTRODUCTION

La tumeur de Buschke-Lowenstein (TBL), ou condylome acuminé géant, est une tumeur d'origine virale, de localisation principalement génitale. C'est une maladie rare, sexuellement transmissible. Elle a été décrite pour la première fois en 1896 par Buschke, puis elle a été rapportée par Lowenstein en 1925 d'où son nom de tumeur de Buschke-Lowenstein [1].

C'est une affection qui touche les 2 sexes après la puberté, avec une nette prédominance masculine.

Cette tumeur se caractérise par une dissociation entre l'aspect clinique inquiétant d'une prolifération verruqueuse géante, évoquant un processus malin et, une histologie faite d'hyperpapillomatose exo et endophytique avec hyperacanthose sans envahissement de la membrane basale, gardant les caractères bénins d'un condylome acuminé.

L'évolution de cette tumeur est émaillée par l'extension en surface et en profondeur, le potentiel récidivant et le risque de dégénérescence.

Le traitement, essentiellement chirurgical, a bénéficié ces dernières années de différentes évolutions permettant de limiter le caractère délabrant et mutilant de la chirurgie.

A travers une série de cinq observations, colligées au service d'urologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de FES, sur une période de dix ans (de 2002 à 2012), nous avons analysé les aspects : épidémiologiques, étiopathologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette pathologie rare à la lumière d'une revue étoffée et récente de la littérature.

DEFINITION ET TERMINOLOGIE

Affection rare, la tumeur de Buschke-Lowenstein est une prolifération épithéliale condylomateuse. Cette tumeur est décrite en premier lieu par Buschke en 1896 puis par Lowenstein en 1925 d'où son nom de tumeur de Buschke-Lowenstein [1].

Depuis sa description, plusieurs termes ont été utilisés pour désigner cette tumeur, d'où le problème de définition et de nosologie [2] : Condylome acuminé géant.

- Condylomatose géante.
- Condylome infiltrant.
- Condylomatose floride pseudoépithéliomateuse.
- Papillomatose géante.
- Papillomatose végétante extensive.
- Papillome verruqueux.
- Précancérose condylomatoïde.
- Papillomatose génitale prénéoplasique.
- Carcinome verruqueux : Carcinome épidermoïde très bien différencié à malignité essentiellement locale.

HISTORIQUE

Les condylomes acuminés ou végétations vénériennes sont des lésions en chou-fleur ou en crêtes de coq. C'est la première maladie sexuellement transmissible connue et, décrite pour la première fois par l'écrivain romain MARTIAL au 18^{ème} siècle avant Jésus Christ. Les «ficus véroliques» est la première dénomination donnée aux condylomes [2].

Ces lésions mal connues, ont été prises à tort pour des lésions syphilitiques ou gonococciques. Ce n'est qu'en 1793 que BELL a prouvé que le condylome est une entité différente. Avant lui en 1786, FALLOPE a démontré que les végétations vénériennes ne sont pas syphilitiques.

Il a fallu attendre 11 ans pour que la première forme géante de cette lésion soit décrite. C'était en 1804, dans «Atlas de VENKRANKHETEIN» MARTENS et TILISIUS ont décrit des masses condylomateuses géantes au niveau du pénis.

En 1851, RICORD a décrit des végétations géantes framboisées du pénis et a affirmé qu'elles diffèrent du carcinome [2].

Les premières observations de condylome acuminé géant ont été rapportées par un auteur allemand ABRAHAM BUSCHKE de Berlin en 1896. Il a décrit deux observations de condylomes acuminés géants de la verge, dont le comportement malin se contraste avec leur histologie rassurante [2].

En 1925, Lowenstein a rapporté la 3^{ème} observation. Cet auteur a précisé les caractères de la prolifération bourgeonnante localisée à la verge, d'aspect cliniquement inquiétant pseudocarcinomateux, tandis que l'histologie était en faveur de la bénignité. Dès lors, le condylome acuminé géant a pris le nom de ces deux auteurs et devient alors appelé « tumeur de Buschke-Lowenstein » [1].

En 1928, une autre dénomination a été proposée par FREIN à cette tumeur « condylomatose floride pseudocarcinomateuse » et reprise par LEQUES en 1969. Ces deux auteurs ont utilisé une dénomination différente, correspondant cependant

aux mêmes caractères histologiques de bénignité contrastant avec un aspect clinique inquiétant. Par contre certains auteurs ; UNNA en 1924 et DELBANCO en 1928 l'ont considéré comme lésion précancéreuse et ont proposé la nomination de « précancerose condylomatoïde », tout en précisant que la tumeur de Buschke-Lowenstein est une forme évoluée du condylome acuminé banal conduisant à un carcinome.

La tumeur de Buschke-Lowenstein est décrite dans différentes localisations périnéales : scrotum, vulve et pourtours de l'anus. D'autres localisations plus rares ont été rapportées telle la cavité buccale, le larynx, l'urètre...

La dégénérescence en carcinome épidermoïde a été rapportée par plusieurs auteurs [3].

Depuis sa description, la prédominance masculine de la TBL a été notée. Le premier cas féminin n'a été décrit qu'en 1933 par FRENDENTAL [2].

En 1948, ACKERMAN a été le premier à utiliser le terme de « carcinome verruqueux » pour des lésions inusuelles similaires à la TBL localisées dans la cavité buccale [2].

La notion que la TBL est une variété de carcinome épidermoïde a été rapportée par MACHACEK et WEAKLEY. Cette intégration est justifiée par la fréquence des récurrences de cette tumeur et sa résistance à la Podophylène. Par ailleurs, en 1965 DAVIES avait repris 100 dossiers d'amputation de la verge pour carcinome et avait constaté que 24 patients avaient des tumeurs portant les caractères de celle décrite par Buschke-Lowenstein [2].

En 1966, la TBL a été incluse dans le groupe des carcinomes verruqueux à cause de son potentiel évolutif et agressif local, et de son aspect macroscopique commun avec ce groupe de tumeurs [2].

En France, THIOVALET et LEQUES ont décrit le premier cas de TBL en 1969 [2].

L'origine virale de la tumeur de Buschke-Lowenstein a été soulevée par PAPANICOLAOU qui a décrit au sein des condylomes acuminés des cellules à noyau volumineux entouré d'un halo clair, différentes des cellules tumorales et c'est AYRES qui a désigné ces cellules comme cellules koïlocyaires témoignant d'une infection virale.

Au Maroc, les premiers cas féminins ont été rapportés par HEID et ACHOUR, lors d'un congrès national de médecine en 1980 [4].

Jusqu'à la fin de l'année 2012, huit cas ont été rapportés dans la littérature marocaine [5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9].

RAPPEL ANATOMIQUE DU PÉRINÉE

Le périnée est une région en forme de losange située au-dessous du plancher pelvien entre les cuisses. Sa limite périphérique est l'ouverture inférieure du pelvis, son plafond est le diaphragme pelvien (les muscles élévateurs de l'anus et coccygien). Ses parois latérales, si étroites, sont formées par les parois de la cavité pelvienne au-dessous des insertions du muscle élévateur de l'anus (figure 1).

Le périnée est divisé en un triangle antérieur urogénital et un triangle postérieur anal [10].

I. BORDS ET PLAFOND

La limite du périnée est marquée par le bord inférieur de la symphyse pubienne à son angle antérieur, par le sommet du coccyx à son angle postérieur, et par les tubérosités ischiatiques à chacun des angles latéraux (figure 2). Les limites latérales sont formées par les branches ischiopubiennes en avant et par les ligaments sacrotubéraux en arrière.

Le périnée, de forme grossièrement losangique, est divisé en deux triangles : antérieur urogénital et postérieur anal.

Le toit du périnée est formé par les muscles élévateurs de l'anus qui séparent la cavité pelvienne du périnée. Ces muscles constituent un diaphragme pelvien en forme d'entonnoir, avec l'orifice anal à son sommet inférieur dans le triangle anal.

En avant, dans le triangle urogénital se situe le hiatus urogénital donnant le passage de l'urètre et du vagin [10].

II. MEMBRANES ET ESPACES PROFONDS DU PERINEE

La membrane du périnée est une épaisse couche fibreuse qui comble le triangle urogénital (figure 2). Elle a un bord postérieur libre, fixé sur la ligne médiane au centre tendineux du périnée et est attaché latéralement à l'arcade pubienne. Immédiatement au-dessus de la membrane du périnée se trouve une mince région appelée l'espace profond du périnée, contenant une couche de muscle squelettique et des éléments neurovasculaires.

III. TRIANGLE ANAL

Le triangle anal du périnée qui regarde en arrière et en bas, est délimité latéralement par les bords médiaux des ligaments sacrotubéraux, antérieurement par une ligne horizontale entre les deux tubérosités ischiatiques et postérieurement par le coccyx. Le plafond du triangle anal est le diaphragme pelvien, qui est formé par les muscles élévateurs de l'anus. L'ouverture anale qui se trouve au centre du triangle anal, est en rapport de chaque côté avec une fosse ischioanale. Le principal muscle du triangle est le sphincter anal externe [10].

IV. TRIANGLE UROGENITAL

Le triangle urogénital du périnée est la moitié antérieure du périnée. Il est orienté dans un plan horizontal et contient les racines des organes génitaux externes (figure 3) et les orifices de l'appareil urogénital.

Le triangle urogénital est délimité :

- Latéralement par les branches ischiopubiennes ;
- Postérieurement par une ligne virtuelle entre les tubérosités ischiatiques ;
- Antérieurement par le bord inférieur de la symphyse pubienne.

Le toit du triangle urogénital est le muscle élévateur de l'anus.

Entre la membrane du périnée et la couche membraneuse du fascia superficiel se trouve l'espace superficiel du périnée. Les principales structures de cet espace sont les tissus érectiles du pénis et du clitoris et les muscles squelettiques qui y sont associés [10].

A. Structures de l'espace superficiel du périnée

L'espace superficiel du périnée contient :

1. les structures érectiles qui se réunissent pour former le pénis chez l'homme et le clitoris chez la femme;
2. les muscles squelettiques qui sont essentiellement associés avec les parties des structures érectiles attachées à la membrane du périnée et à l'os voisin.

Chaque structure érectile comporte un noyau central de tissu vasculaire expansible et sa capsule fibreuse conjonctive qui l'entoure.

1. Organes et tissus érectiles

Deux séries de structures érectiles s'unissent pour former le pénis et le clitoris.

Une paire de corps caverneux de forme cylindrique, un de chaque côté du triangle urogénital, est fixée par ses extrémités proximales à l'arcade pubienne.

Ces attaches sont souvent appelées les piliers du clitoris ou du pénis. Les extrémités distales des corps, qui ne sont pas attachées à l'os, forment le corps du clitoris chez la femme, et les parties dorsales du corps du pénis chez l'homme.

La seconde série de tissus érectiles entoure les orifices de l'appareil urogénital.

§ Chez la femme, une paire de structures érectiles appelées les bulbes du vestibule, un de chaque côté, est située au niveau de l'ouverture vaginale. Les bulbes sont fermement fixés à la membrane du périnée (figure 3 A). De petites bandes de tissu érectile réunissent les extrémités antérieures de ces bulbes à une petite masse érectile unique, de la forme d'un pois, le gland du clitoris; il est situé sur la ligne médiane à l'extrémité du clitoris et antérieur à l'orifice de l'urètre.

§ Chez l'homme, une grosse et unique masse érectile, le corps spongieux, est la structure équivalente des bulbes du vestibule, du gland du clitoris et des bandes de tissu érectile de connexion de la femme (figure 3 B). Le corps spongieux est fixé par sa base à la membrane du périnée. Son extrémité proximale, qui n'est pas fixée, forme la partie ventrale du corps du pénis, et s'étend sur le dessus de la terminaison du corps du pénis pour former le gland du pénis [10].

i. Pénis

Le pénis est principalement composé des deux corps caverneux et du seul corps spongieux, qui contient l'urètre (figure 3 B). Il comporte une partie fixe (racine) et une partie libre (corps) :

- La racine du pénis consiste en deux piliers, qui sont les parties proximales des corps caverneux fixées à l'arcade pubienne, et le bulbe du pénis, qui est la partie proximale du corps spongieux attachée à la membrane du périnée;
- Le corps du pénis, qui est entièrement recouvert par la peau, est formé par l'accolement des deux parties proximales libres des corps caverneux et par la partie libre associée du corps spongieux.

La base du corps du pénis est soutenue par deux ligaments : le ligament suspenseur du pénis et le ligament fundiforme du pénis, positionné plus superficiellement.

Le corps spongieux s'étend pour former la tête du pénis (gland du pénis) au-dessus de l'extrémité distale des corps caverneux (figure 3 B) [10].

ii. Clitoris

Le clitoris est composé des deux corps caverneux et du gland du clitoris (figure 3 A). Comme le pénis, il a une partie fixe (la racine) et une partie libre (le corps):

- A la différence de la racine du pénis, la racine du clitoris consiste seulement en deux piliers (bien que les bulbes du vestibule soient attachés au gland du clitoris par de fines bandes de tissu érectile, ils ne sont pas inclus dans la partie fixe du clitoris).
- Le corps du clitoris est soutenu par un ligament suspenseur qui s'attache en haut à la symphyse pubienne. Le gland du clitoris est relié à l'extrémité distale du corps et connecté aux bulbes du vestibule par de petites bandes de tissu érectile [10].

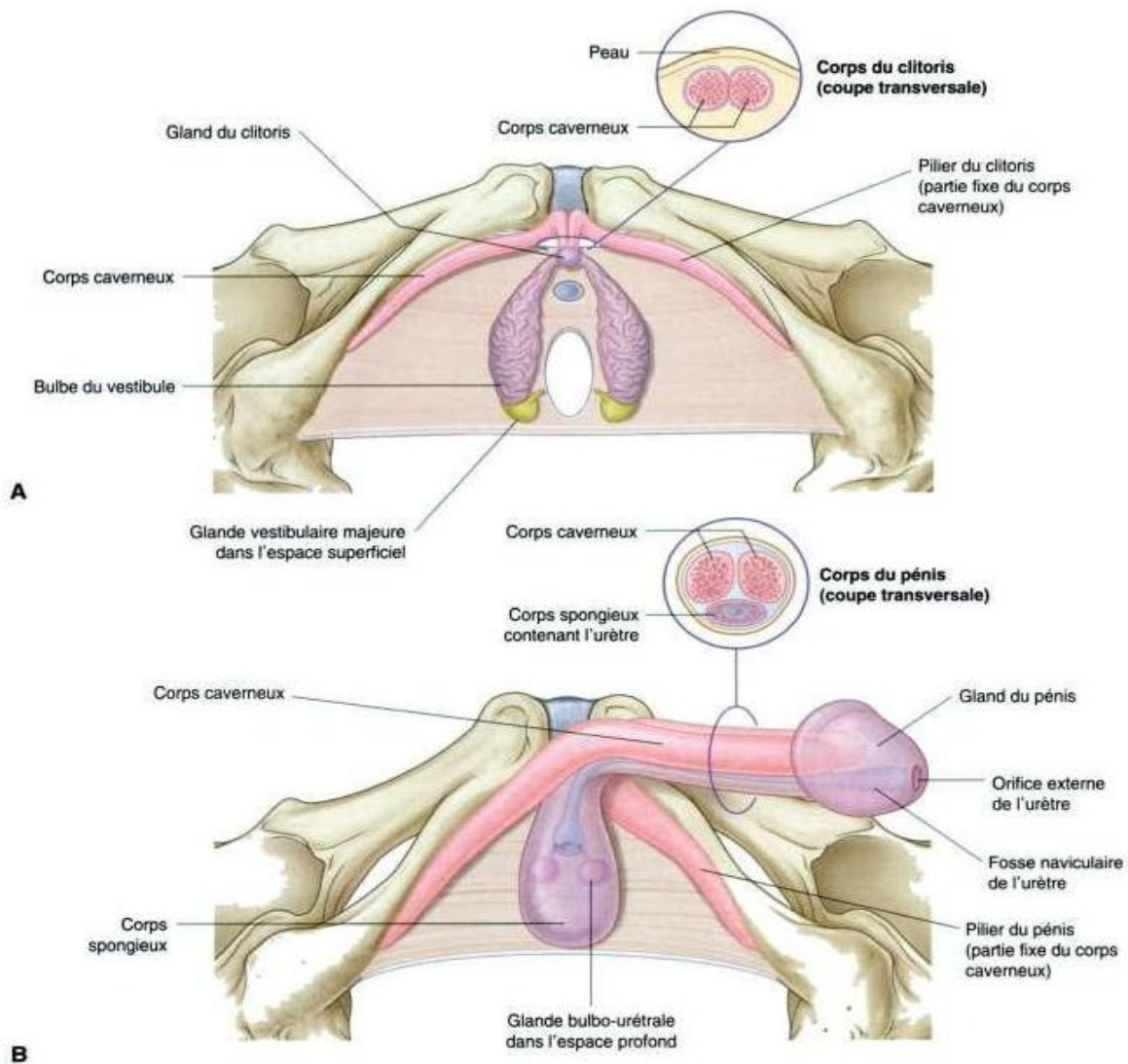


Figure 3 : tissus érectiles du clitoris et du pénis. A. Clitoris B. pénis.

2. Glandes vestibulaires majeures

Ou les glandes de Bartholin se trouvent chez la femme en arrière des bulbes vestibulaires de chaque côté de l'ouverture vaginale pour y conduire les sécrétions lors de la stimulation sexuelle.

3. Muscles

L'espace superficiel du périnée contient trois paires de muscles (figure 4) :

i. Les muscles ischiocaverneux

Aux nombres de deux, ils recouvrent les piliers du pénis et du Clitoris (figure 4). Ils sont fixés à la tubérosité ischiatique et à l'ischium, puis se dirigent en avant pour s'attacher au côté et à la face inférieure du pilier homolatéral, afin de propulser le sang du pilier vers le corps du pénis et du clitoris.

ii. Les muscles bulbospongieux

Ils sont en rapport avec les bulbes du vestibule chez la femme, et avec les parties fixes du corps spongieux chez l'homme (figure 4).

Chez la femme, chaque muscle bulbospongieux est fixé en arrière au centre tendineux du périnée, et se dirige en avant et latéralement sur la face inférieure de la glande vestibulaire majeure homolatérale et du bulbe du vestibule, pour s'insérer sur le bulbe et sur la membrane du périnée (figure 4 A). D'autres fibres se dirigent en avant et latéralement pour se mêler à des fibres du muscle ischiocaverneux, et d'autres encore cheminent vers l'avant pour former une arche au-dessus du corps du clitoris.

Chez l'homme, les muscles bulbospongieux se réunissent sur la ligne médiane en un raphé à la face inférieure du bulbe du pénis. Le raphé est fixé en arrière au centre tendineux du périnée. De chaque côté, à partir du raphé et du centre tendineux du périnée, des fibres musculaires se dirigent en avant et latéralement pour recouvrir chaque face du bulbe pénien et se fixer à la membrane du périnée

ainsi qu'au tissu fibreux du bulbe. D'autres s'étendent en avant et latéralement pour entrer en rapport avec les piliers et s'attacher en avant aux muscles ischiocaverneux [10].

iii. Muscles transverses superficiels du périnée

La paire de muscles transverses superficiels du périnée suit un trajet parallèle au bord postérieur de la face inférieure de la membrane du périnée ; ces muscles en forme de bande aplatie, qui sont insérés sur les tubérosités ischiatiques et leurs branches, s'étendent médialement jusqu'au centre tendineux du périnée de la ligne médiane et le stabilisent.

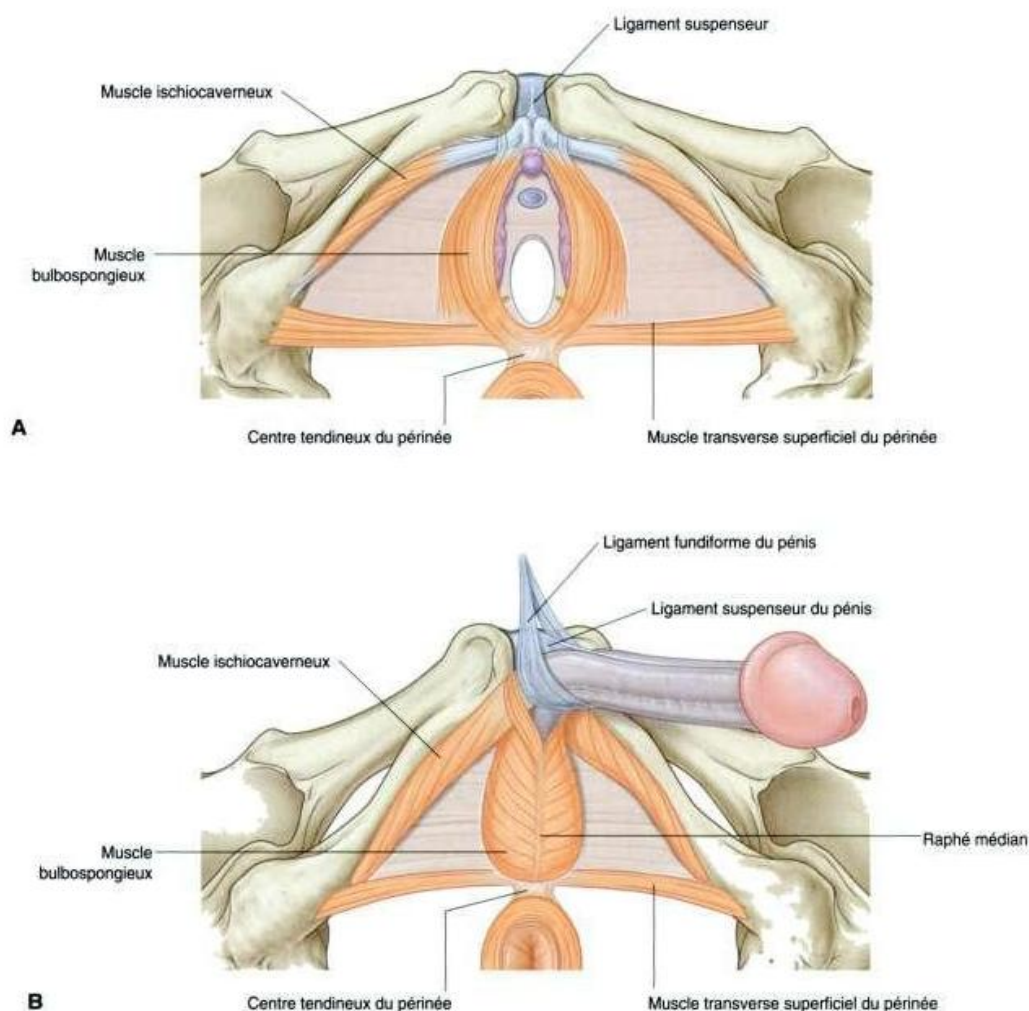


Figure 4 : muscles de l'espace superficiel du périnée. A. chez la femme. B. chez l'homme.

B. Aspect superficiel des organes génitaux externes

Chez la femme : le clitoris et l'appareil vestibulaire, avec un certain nombre de plis cutanés et de tissus, forment la vulve (figure 5). De chaque côté de la ligne médiane se trouvent deux plis cutanés minces appelés les petites lèvres. La région comprise entre elles, et dans laquelle s'ouvrent l'urètre et le vagin, est le vestibule. En avant, chaque petite lèvre bifurque, formant un pli médial et un pli latéral. Les plis médiaux s'unissent pour former le frein du clitoris, qui rejoint le gland du clitoris. Les plis latéraux s'unissent au-dessus du gland et du corps clitoridiens pour former le prépuce du clitoris (capuchon). En arrière du vestibule, les petites lèvres s'unissent, formant un petit pli transverse, le frein des petites lèvres (la fourchette).

Dans le vestibule, l'orifice vaginal est entouré à degrés variables par une membrane plissée en anneau, l'hymen.

Latéraux aux petites lèvres sont deux larges plis, les grandes lèvres, qui se réunissent en avant pour former le mont du pubis. En arrière, elles sont séparées par une dépression appelée la commissure postérieure.

Chez l'homme : Les composants superficiels des organes génitaux de l'homme sont le scrotum et le pénis (figure 6). Le scrotum est l'homologue mâle des grandes lèvres de la femme. Les bourrelets labioscrotaux fusionnent sur la ligne médiane, résultant en un scrotum unique, où se situent les testicules et leurs tuniques musculofasciales.

Le pénis consiste en une racine et un corps. La racine fixe du pénis est palpable en arrière du scrotum dans le triangle urogénital du périnée. La partie pendante du pénis (corps du pénis) est entièrement couverte de peau : le sommet du corps est coiffé par le gland du pénis.

L'orifice urétral externe est placé au sommet du gland. La limite inférieure de l'orifice urétral est dans le prolongement du raphé du pénis sur la ligne médiane. La

base de ce raphé est continue avec le frein du gland, qui est un pli cutané médian reliant le gland à la peau plus mobile qui lui est proximale. La base du gland s'élargit pour former une limite circulaire surélevée (la couronne du gland); les deux extrémités latérales de la couronne se rejoignent en bas sur le raphé médian du gland. La dépression postérieure à la couronne est le col du gland. Normalement, au niveau du col du gland, un pli cutané est en continuité, en avant, avec la fine peau qui adhère légèrement au gland et, en arrière, avec la peau épaisse peu attachée au corps. Ce pli, connu comme le prépuce, s'étend vers l'avant pour couvrir le gland [10].

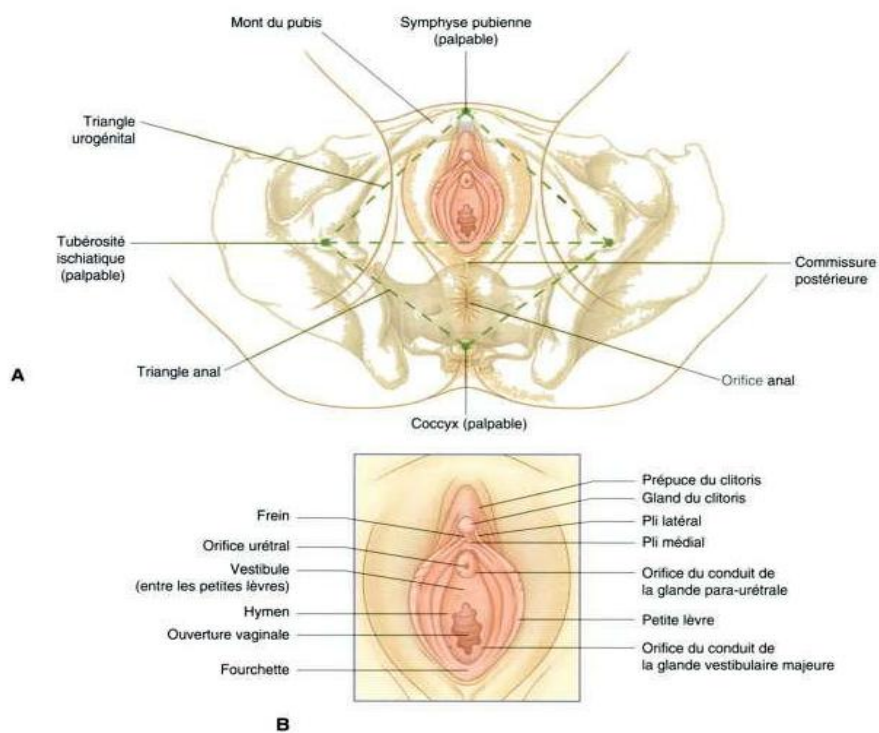


Figure 5 : aspect superficiel du périnée de la femme. A. vue globale.

B. vue rapprochée des organes génitaux externes

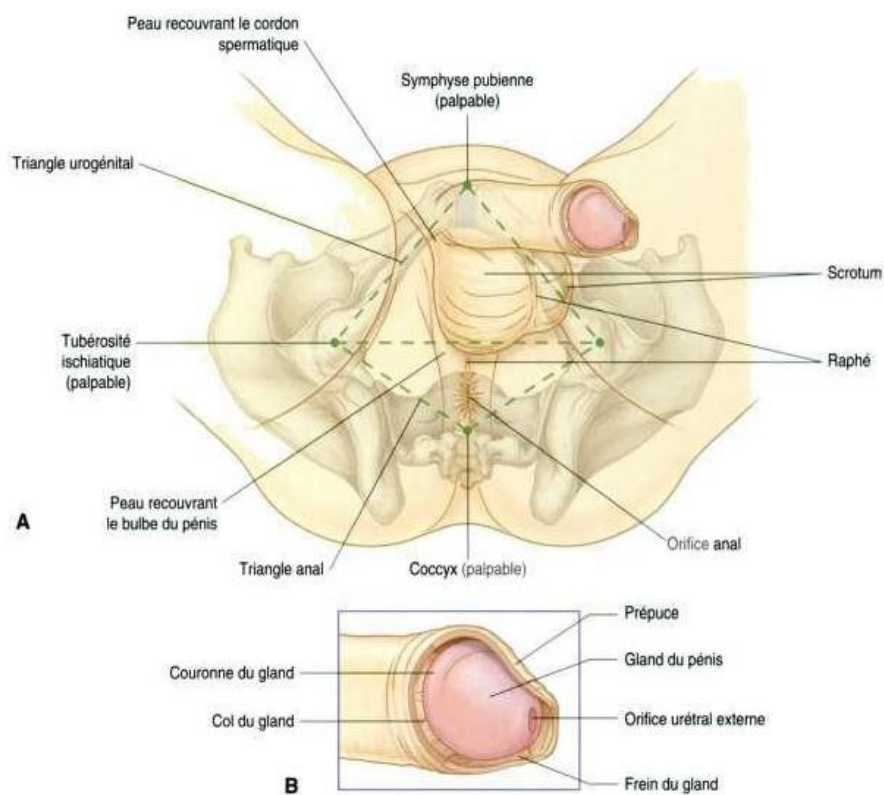


Figure 6 : aspect superficiel du périnée de l'homme. A. vue globale.

B. vue rapprochée des organes génitaux externes

C. Fascia superficiel du triangle urogénital

Le fascia superficiel du triangle urogénital est en continuité avec un fascia similaire de la paroi abdominale antérieure. Il est attaché :

- En arrière à la membrane du périnée.
- Aux branches ischiopubiennes qui forment les bords latéraux du triangle urogénital.

V. INNERVATION ET VASCULARISATION DU PÉRINÉE

A. Innervation

1. Nerfs somatiques

i. Nerf pudendal

Le principal nerf somatique du périnée est le nerf pudendal qui prend naissance du plexus sacral. Il a 3 rameaux terminaux principaux (figure 7) :

- § Le nerf rectal inférieur destiné à l'innervation du sphincter anal externe et des régions voisines des muscles élévateurs de l'anus ;
- § Le nerf périnéal qui innerve les muscles squelettiques dans les espaces superficiel et profond du périnée par ses rameaux moteurs ;
- § Le nerf dorsal du pénis et du clitoris destiné pour l'innervation sensitive du pénis et du clitoris, particulièrement du gland [10].

ii. Autres nerfs somatiques

Les autres nerfs somatiques qui entrent dans le périnée sont des branches des nerfs ilio-inguinal, génitofémoral, cutané postérieur de la cuisse et anococcygien.

2. Nerfs viscéraux

Les nerfs viscéraux pénètrent dans le périnée par deux voies :

- § Ceux destinés à la peau, qui consistent essentiellement en fibres sympathiques postganglionnaires, sont délivrés à la région le long du nerf pudendal.

§ Ceux destinés aux tissus érectiles pénètrent dans la région en traversant l'espace profond du périnée à partir du plexus hypogastrique inférieur de la cavité pelvienne.

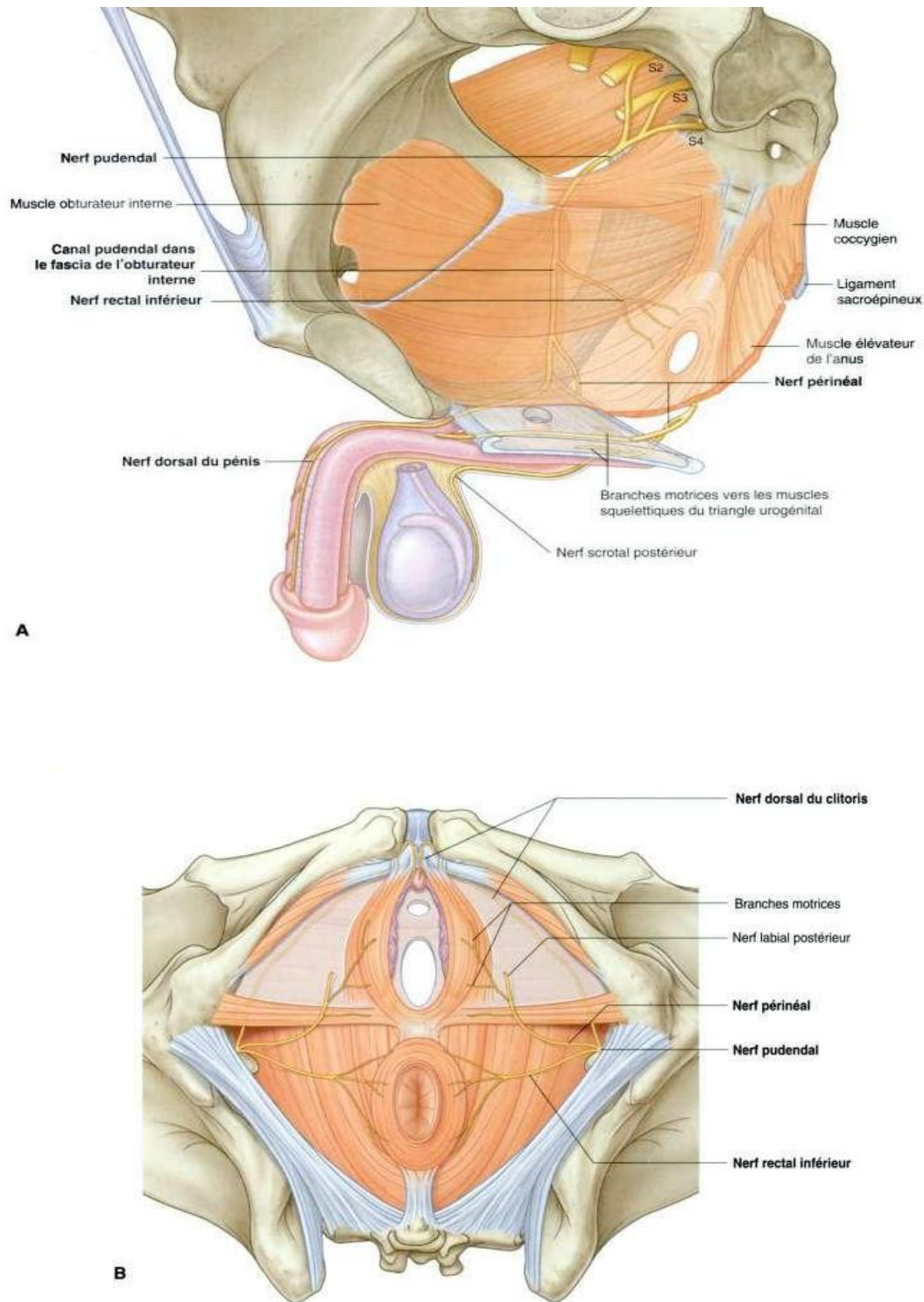


Figure 7 : le nerf pudendal. A. chez l'homme. B. chez la femme

B. Vascularisation

a. Artères

Les artères les plus importantes du périnée sont les artères pudendales internes (figure 8). D'autres artères entrant dans la région incluent la pudendale externe, la testiculaire et les artères crémastiques [10].

i. Artères pudendales internes

Les artères pudendales internes naissent du tronc antérieur de l'artère iliaque interne dans le pelvis (figure 8). Elles accompagnent le nerf pudendal et quittent le pelvis par le grand foramen ischiatique au-dessous du muscle piriforme. Elles contournent l'épine ischiatique, ou elles se situent latérales au nerf, entrent dans le périnée en cheminant par le petit foramen ischiatique, et accompagnent le nerf pudendal dans le canal pudendal sur la paroi latérale de la fosse ischioanale.

Elle a trois branches (figure 8) :

i.1 Artères rectales inférieures

Une ou plusieurs artères rectales inférieures naissent de l'artère pudendale interne pour irriguer le muscle et la peau voisine.

i.2 Artère périnéale

L'artère périnéale naît près de l'extrémité antérieure du canal pudendal et donne une branche périnéale transverse ainsi qu'une artère scrotale postérieure ou labiale pour les tissus et la peau avoisinants.

i.3 Partie terminale des artères pudendales internes

La partie terminale des artères pudendales internes accompagne le nerf dorsal du pénis ou du clitoris dans l'espace profond du périnée. Elle donne des branches aux tissus de l'espace périnéal profond et aux tissus érectiles.

Les branches qui irriguent les tissus érectiles de l'homme sont l'artère pour le bulbe du pénis, l'artère urétrale, l'artère profonde du pénis et l'artère dorsale du

pénis (figure 8).

ii. Artères pudendales externes

Elles naissent de l'artère fémorale à la cuisse pour irriguer la peau voisine du pénis et du scrotum, ou celle du clitoris et des grandes lèvres.

iii. Artères testiculaires et crémastiques

Chez l'homme, les artères testiculaires naissent de l'aorte abdominale ; elles irriguent les testicules. Les artères crémastiques qui naissent de l'artère épigastrique inférieure, branche de l'artère iliaque externe, accompagnent le cordon spermatique dans le scrotum.

Chez la femme, de petites artères crémastiques suivent le ligament rond de l'utérus à travers le canal inguinal.

b. Veines

Les veines du périnée accompagnent généralement les artères et rejoignent les veines pudendales internes qui se connectent avec la veine iliaque interne dans le pelvis (figure 9). Les veines pudendales externes, se connectent à la veine fémorale dans la cuisse. Les veines dorsales superficielles du pénis ou du clitoris qui drainent la peau sont tributaires des veines pudendales externes [10].

c. Lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques des parties profondes du périnée accompagnent les vaisseaux sanguins pudendaux internes ; ils se drainent essentiellement dans les nœuds iliaques internes du pelvis [10].

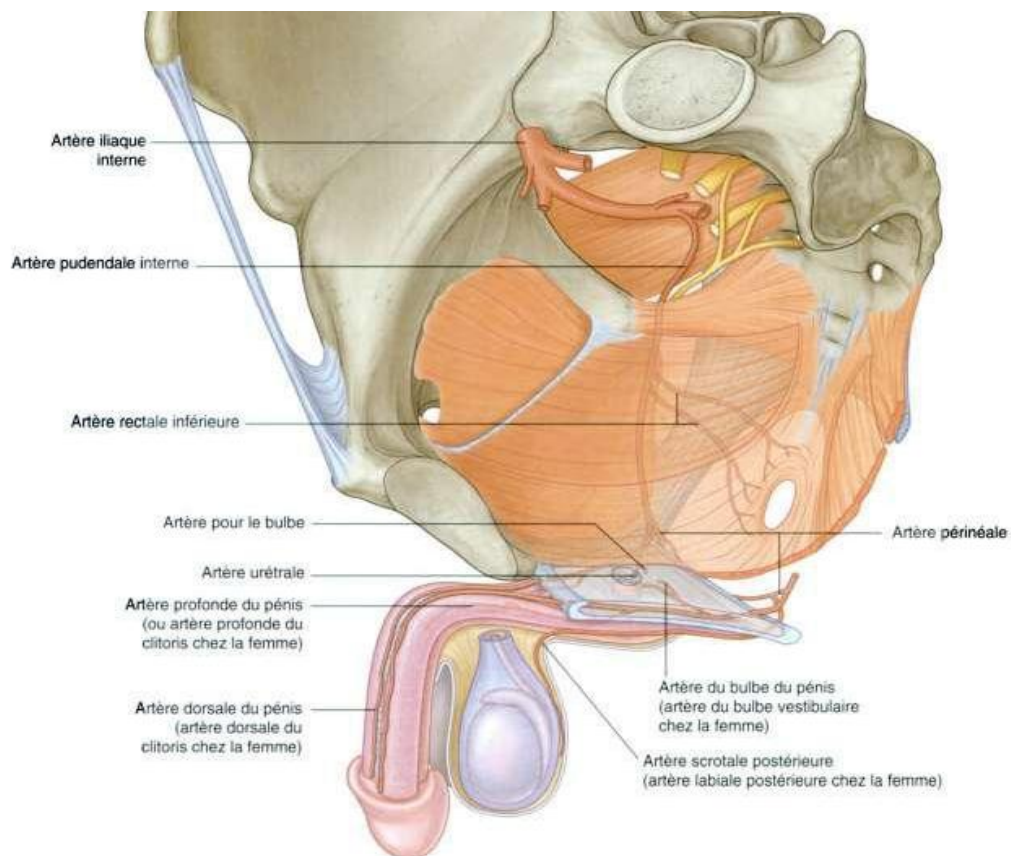


Figure 8 : artères du périnée

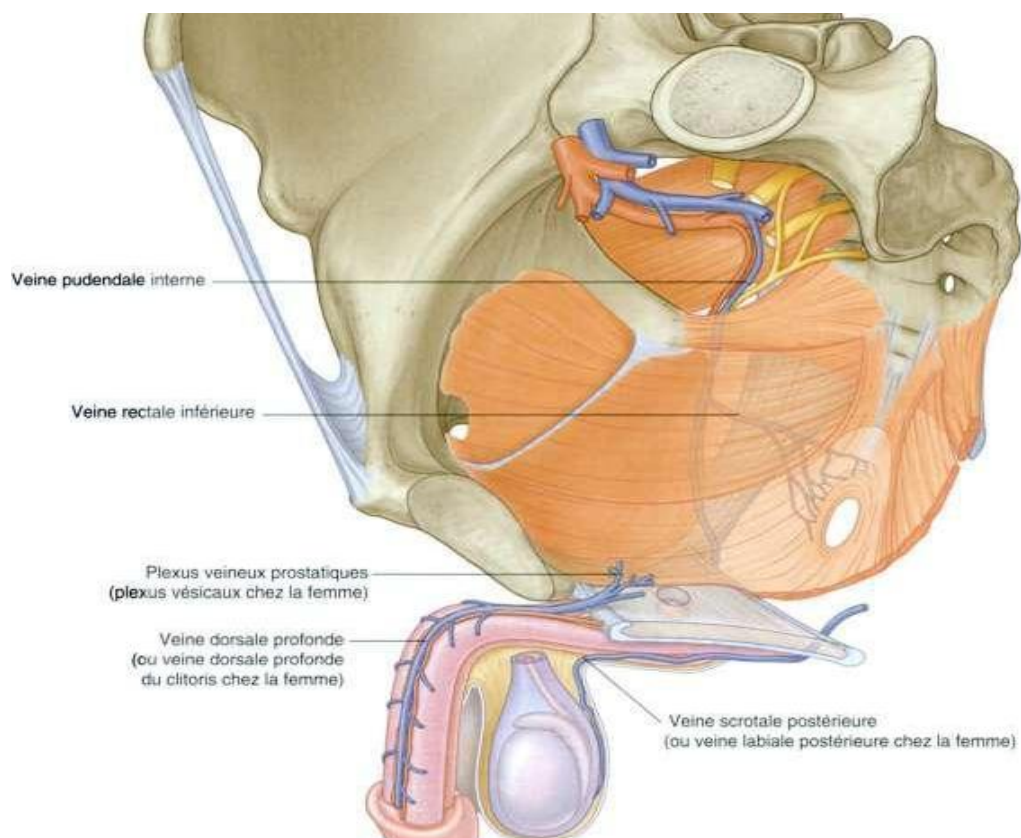


Figure 9 : veines du périnée

RAPPEL

MICROBIOLOGIQUE

I. LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

Membres de la famille des papo-va-virus, les papillomas virus, sont des virus à ADN. Ils sont constitués d'une capsid, à symétrie cubique, nue et résistante, formée de 72 capsomères avec une longueur de 8 kilobases et un poids de 5×10^6 da, leur chromatine est constituée d'une molécule circulaire double brin d'ADN d'environ 7800 à 7900 paires de bases.

A peu près 70 types de HPV ont été identifiés et ce, en se basant sur le degré d'homologie des séquences nucléotidiques ; des types différents partagent moins de 50% d'homologie. Malgré les variations significatives, l'organisation génomique de ces virus est conservée. Le génome de l'HPV contient 8 séquences appelées « ORF » (open Reading frames). Chacune, est constituée de six régions précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) et 2 régions tardives (L1 et L2) [11,12].

II. METHODES DE DETECTION DE L'HPV

L'impossibilité d'utiliser des systèmes de culture standards pour détecter l'infection par le papillomavirus, a poussé à utiliser les techniques de la biologie moléculaire. Les méthodes les plus utilisées sont le Southern Blot, Dot Blot et l'hybridation in situ [13]. Récemment, les méthodes d'amplification génomique, tel la polymérase chaîne réaction (PCR), ont pris une place considérable dans ce type d'investigation [14].

A.Southern Blot

C'est la technique la plus utilisée en matière de l'étude de l'ADN. Elle est effectuée sur l'ADN de haut poids moléculaire extrait et purifié. Cet ADN est digéré par des enzymes de restriction. Il en résulte de petits fragments qui sont déposés sur un support à base de gel et soumis à un champ électrique. Il se formera alors

des bandes qui seront transférées à leur tour (par capillarité) sur une membrane faite de Nylon ou de Nitrocellulose. Par la suite, on ajoutera une sonde moléculaire préalablement marquée et, qui ne va s'hybrider qu'avec ses séquences complémentaires. Le reste sera éliminé par lavage. Ce filtre est placé près d'un film photographique, sur lequel vont se former des images de bandes indicatives d'un signal positif.

C'est une méthode spécifique et très sensible, mais sa longue durée peut limiter son utilisation pour la détection de l'HPV.

B. Dot Blot

Est similaire en principe à la Southern Blot. La seule différence c'est que l'ADN n'est pas digéré. Généralement, l'ADN est placé directement sur le filtre et lavé par la sonde moléculaire. Puis, la détection se fait par des méthodes colorimétriques ou radiométriques. Dot Blot est plus rapide et plus simple que la Southern Blot, mais elles ont le même degré de sensibilité.

C. Hybridation in situ

L'hybridation in situ permet d'identifier un fragment d'ADN ou d'ARN sur une cellule, une coupe histologique ou un frottis. Comme le test peut être réalisé sur une section fixée au formol ou imbibée de paraffine, l'hybridation in situ est adaptée à l'identification de l'HPV sur des biopsies utérines, cervicales ou d'autres sites.

Southern Blot et Dot Blot ont démontré qu'elles sont plus sensibles que cette méthode dans la détection de l'HPV sur les biopsies cervicales. L'hybridation in situ a l'avantage de permettre une évaluation cytologique et histologique des lésions étudiées.

D. Méthode d'amplification génomique (PCR)

C'est une réaction physico-chimique qui tente d'imiter la réplication in vitro.

La PCR se déroule en plusieurs étapes :

- ▼ Dénaturation thermique de l'ADN double-brin entraînant la séparation des deux brins. Addition d'une ADN polymérase thermorésistante (Taq. polymérase) qui ne peut fonctionner qu'en présence des :

Amorces : Courte séquence d'ADN ou d'ARN complémentaire du début d'une matrice servant de départ à son recopiage par une polymérase.

DDNTP : (Di-Désoxy Nucléotide phosphate).

Tampons : contenant notamment des ions du Magnésium.

- ▼ Hybridation des amorces avec les fragments d'ADN étudiés, suivie d'une élongation dans le sens 5 → 3 sous l'effet de la Taq. Polymérase. On obtient ainsi le double du nombre de brins de départ.

Après avoir amplifié une séquence d'ADN, on dépose sur un support solide la totalité de l'ADN résultant. Ce dernier sera ensuite soumis à un champ électrique ; ainsi les différentes séquences d'ADN migrent en fonction de leur taille formant différentes bandes, dont une seule sera visible : C'est la bande correspondante à la séquence amplifiée et préalablement marquée.

III. PATHOGENIE

L'infection à HPV est la plus fréquente maladie sexuellement transmise dans la pratique courante.

Les sites de l'infection les plus fréquents sont ceux susceptibles de microtraumatismes durant l'acte sexuel.

L'atteinte du tractus génital externe peut être contractée par auto-inoculation ou hétéro-inoculation de l'ADN de l'HPV, à partir des verrues cutanées ou des végétations vénériennes génitales.

En plus, l'infection à HPV à type de condylome acuminé peut être produite expérimentalement chez des souris par inoculation de l'ADN viral. La transmission peut être indirecte par le matériel médical (gants forceps, par la poussière engendrée lors du traitement par le CO₂ ou électrocoagulation) mais ceci n'est pas complètement prouvé, la transmission sexuelle reste la plus admise [13].

L'HPV 6 et 11 sont trouvés au niveau des lésions papillomateuses du larynx et des condylomes périanaux chez des nouveaux nés issus de mère porteuse de condylome ano-génital.

Les Virus infectent les cellules et se multiplient dans leur noyaux, ils causent une hyperprolifération cellulaire responsable de différents types de lésions selon le site et le type d'HPV responsable. Dans les lésions bénignes et précancéreuses causées par l'HPV, l'ADN tend à être épisomal (libre, extrachromosomique). Par contre dans les cancers invasifs, il est le plus souvent intégré. On assiste le plus souvent à ce phénomène en particulier avec HPV16 et HPV18.

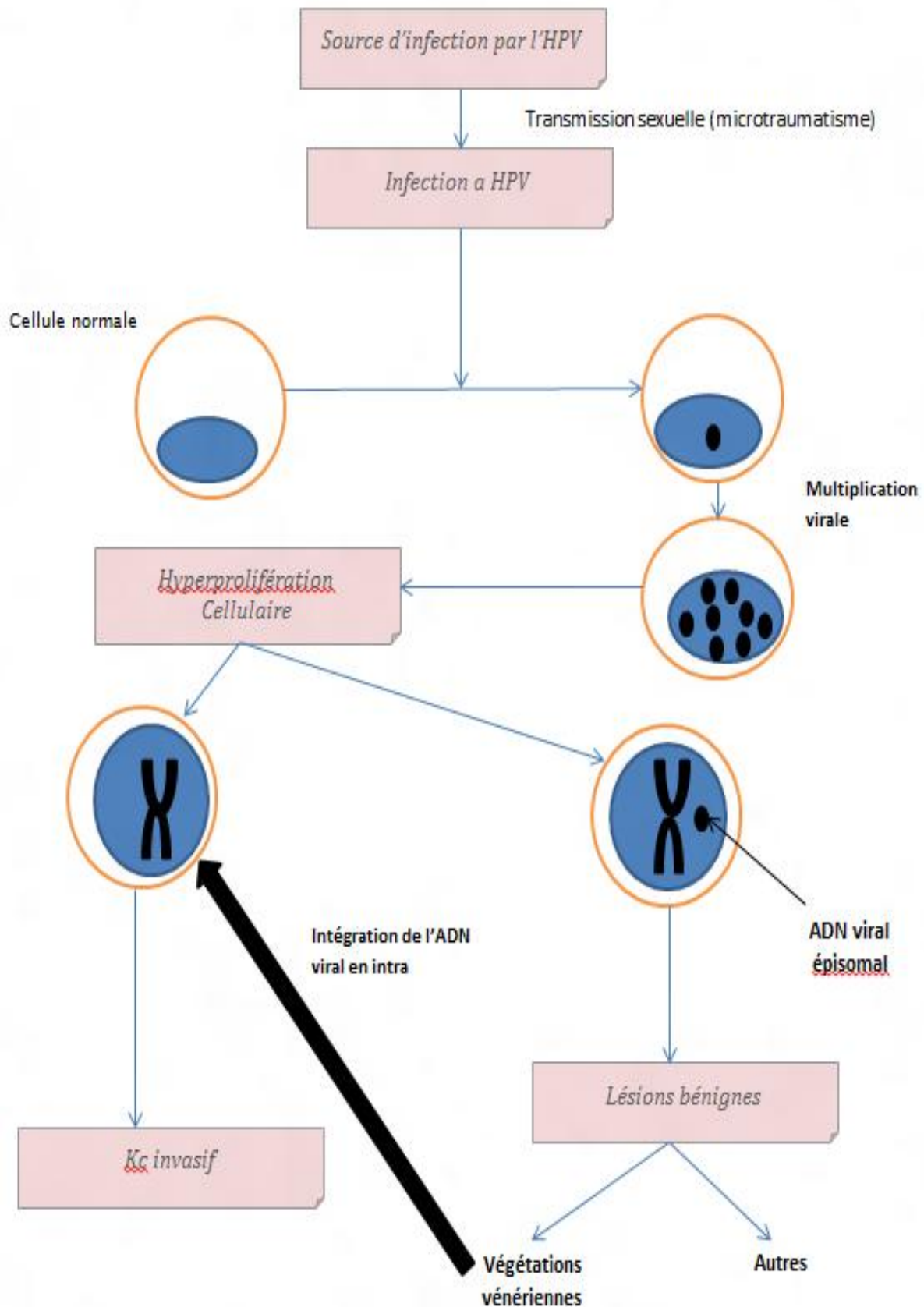


Figure 10 : physiopathologie des lésions provoquées par les papillomavirus

Lésions cutané - muqueuses associées aux types de papillomavirus humain [15]

Site anatomique	Lésions	Types d'HPV
Peau	▫ Verrues plantaires, vulgaires, planes et intermédiaires. ▫ Verrues des bouchers ▫ Kystes épidermiques ▫ Bowen péri unguéal ▫ Epidermodysplasie verruciforme ▫ Carcinome in situ ou invasif ▫ Carcinomes épidermoïdes (immunocompétents) ▫ Carcinomes épidermoïdes (immunodéprimés)	<u>1, 2, 3, 4, 10</u>, 26, 27, 28, 57, 63, 65 <u>2, 7</u> 60 2, 16, 34 3, <u>5, 8</u>, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19 à 25, 37, 38, 47, 50 47, 50, <u>5, 8</u>, 14, 17 20, 41, 47, 2, 4, 8, 5, 16
Muqueuses génitales (vulves, col, vagin, pénis, anus) autres	▫ Condylomes acuminés, TBL, néoplasies intra épithéliale de bas grade (cervicales, péniennes, vulvaires et anales de grade 1) ▫ Condylomes plans. ▫ Papillomes laryngés, conjonctivaux, buccaux. ▫ Papuloses bowenoides, néoplasies intra épithéliales de grade élevé et sévère, carcinome in-situ. ▫ Carcinomes invasifs ano - génitaux. ▫ Hyperplasie épithéliale focale orale (maladie de HERCK) ▫ Cancers laryngés	<u>6, 11</u>, 16, 18, 39, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 58, 67 <u>6, 11</u>, 42 6, 11, <u>16, 18</u>, 31, 33, 35, 39, 41, 45, 51, à 56, 59, 61, 62, 64, 16 18, 31, 33, 35 39, 45

Les numéros soulignés sont les types de papillomavirus les plus communément détectés dans les lésions cutané - muqueuses.

Rares sont les tumeurs à HPV et dont l'ADN viral est intégré au génome cellulaire. Aussi, il paraît qu'une expression irrégulière d'E6, E7 et ORF peut être une conséquence de l'intégration virale au génome de l'hôte. Ces observations peuvent suggérer que cette intégration puisse être corrélée à la transformation maligne [16].

En résumé, le mécanisme possible par lequel l'HPV oncogène exerce son influence, est l'expression des oncoprotéines E6 et E7 (et leur possible interaction avec les oncogènes cellulaires et les gènes suppresseurs) ce qui va accélérer la prolifération et entraîner une perte de la différenciation et l'immortalisation de cellules dans lesquelles le génome de l'HPV est intégré. Ces cellules immortelles contiennent des mitoses anormales, pléomorphismes nucléaires, aneuploïdie avec un nombre anormal des chromosomes, altération des chromosomes ou les deux. Cependant, ces cellules ne sont pas tumeurogènes, ce n'est que lorsque les gènes E6 et E7 sont exposés à des oncogènes (Haras) que ces cellules deviennent tumeurogènes [15].

Des études extrêmement nombreuses autour du gène de la protéine p53, ont montré que cette dernière est essentielle à l'homéostasie des cellules. Tant que la protéine reste normale, elle peut limiter l'effet des altérations génétiques potentiellement transformantes pour la cellule. Elle le fait, soit en bloquant la cellule en phase G1, soit en la faisant mourir par apoptose. La protéine virale E6 des formes oncogéniques des papillomavirus humains possède une région N-terminale capable d'induire spécifiquement la dégradation de la p53 par l'intermédiaire de la protéinolyse dépendante de l'ubiquitine. L'hyperexpression anormale de la p53 en cas de TBL associées à un carcinome invasif avec mutation de gène de p53, suggère un rôle de cette mutation dans la progression du néoplasme vers l'invasion [17].

L'immunosuppression est considérée comme un facteur de risque majeur dans la genèse de ces tumeurs [18].

La prévalence des verrues et des tumeurs malignes est corrélée à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression. Plusieurs études ont montré une augmentation de l'incidence des lésions ano-génitales, parallèle à la survie des sujets ayant subi une transplantation rénale [19].

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. MACROSCOPIE

La TBL est caractérisée macroscopiquement (figure 11) par des végétations confluentes à base large avec une surface convexe kératosique. C'est une tumeur papillomateuse exubérante, de couleur blanchâtre ou jaunâtre. Elle est prurigineuse présentant souvent des ulcérations superficielles sanguinolentes et des lésions infectieuses surajoutées.

Le volume est variable. La consistance est ferme, dure, résistante à tout cartonné.

Elle est parcourue par des sillons plus ou moins profonds, source d'infection, donnant issue à un matériel putride qui laisse dégager une odeur forte et nauséabonde [20].



Figure 11 : aspect clinique de tumeur en chou-fleur avec des lésions bourgeonnantes et végétantes [5]

II. MICROSCOPIE OPTIQUE ET ELECTRONIQUE

1. MICROSCOPIE OPTIQUE

La TBL est une tumeur malpighienne parfaitement limitée. L'épithélium est hyperplasique et bien différencié. L'hyperkératose et l'hyperacanthose ortho et parakératosique sont majeures. Dans les couches superficielles, existent des cellules de grande taille à cytoplasme clair vacuolisé, évocatrices d'une infection virale.

Les papilles refoulent les tissus avoisinants sans les infiltrer. La membrane basale est respectée. Les papilles comportent un axe conjonctif net. Certaines cellules sont dyscaryotiques, mais la fréquence des mitoses est un peu augmentée; les mitoses observées sont normales et cantonnées aux couches inférieures de l'épithélium, ce qui différencie la TBL du carcinome vrai.

Dans le chorion sous-jacent existe une infiltration lympho-plasmocytaire continue du stroma, avec ectasie veineuse. Mais il n'y a pas d'embolie tumoral vasculaire ni lymphatique. On note la conservation de la polarité cellulaire [21].

Cette tumeur évolue schématiquement en trois stades [20] :

Stade I : prolifération bénigne (figure 12 et 13), caractérisée par une hyperplasie épithéliale importante avec hyperacanthose, papillomatose, le seul critère de malignité n'est pas histologique, mais plutôt évolutif, lié à la possibilité d'évoluer vers un stade II exo et endophytique.

Ceci conduirait logiquement à détacher du cadre des carcinomes verruqueux le condylome géant simple.

Stade II: Le carcinome verruqueux devient caractéristique avec infiltration des tissus en profondeur, par une prolifération d'aspect histologique bénin. La basale est toujours bien visible avec l'existence d'un infiltrat inflammatoire important du chorion.

Si certaines incidences de coupes donnent l'impression de véritable épithélioma, il s'agit en fait d'un processus de refoulement, de compression mais non d'une infiltration néoplasique ; ceci peut, cependant, être cause de destruction tissulaire. La croissance indéfinie, l'envahissement en profondeur et la récurrence fréquente après exérèse limitée, sont des critères de malignité locale, comme pour l'épithélioma basocellulaire.

Ce stade II du carcinome verruqueux est considéré comme un épithélioma de malignité locale parfaitement différencié.

Stade III : le carcinome verruqueux évolue vers l'épithélioma spinocellulaire avec risque de métastases ganglionnaires, cette transformation est découverte, soit après des biopsies successives, soit que la tumeur récidive sous forme spinocellulaire. Une fois l'exérèse faite, l'histologie révèle des zones de carcinome in situ ou invasif, avec anomalies nucléo-cytoplasmiques, désorganisation architecturale et rupture de la membrane basale. En outre, il y a une invasion dermique par les cellules néoplasiques.

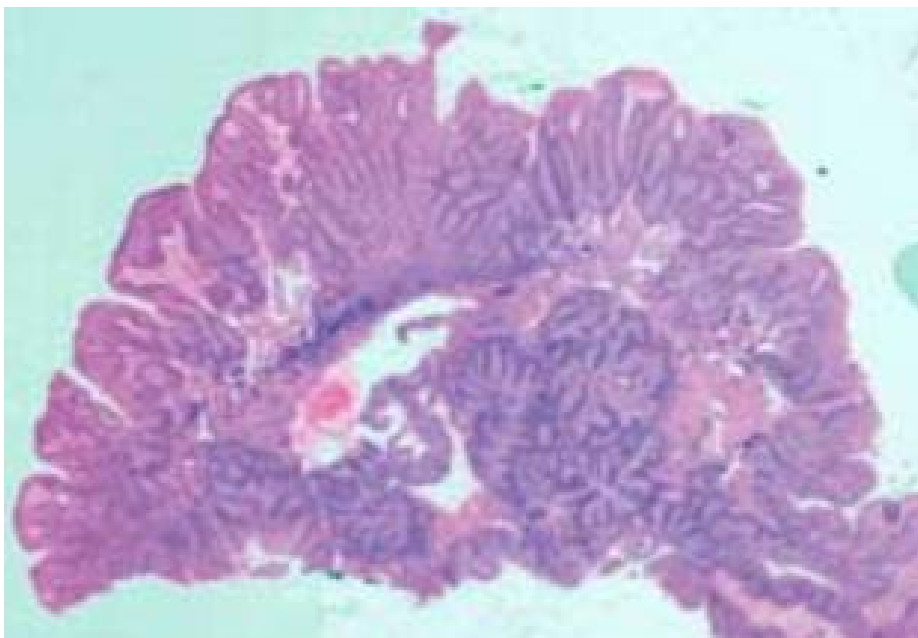


Figure 12 : aspect microscopique de la tumeur : hyperplasie épithéliale, l'hyperacanthose. (Faible grossissement)

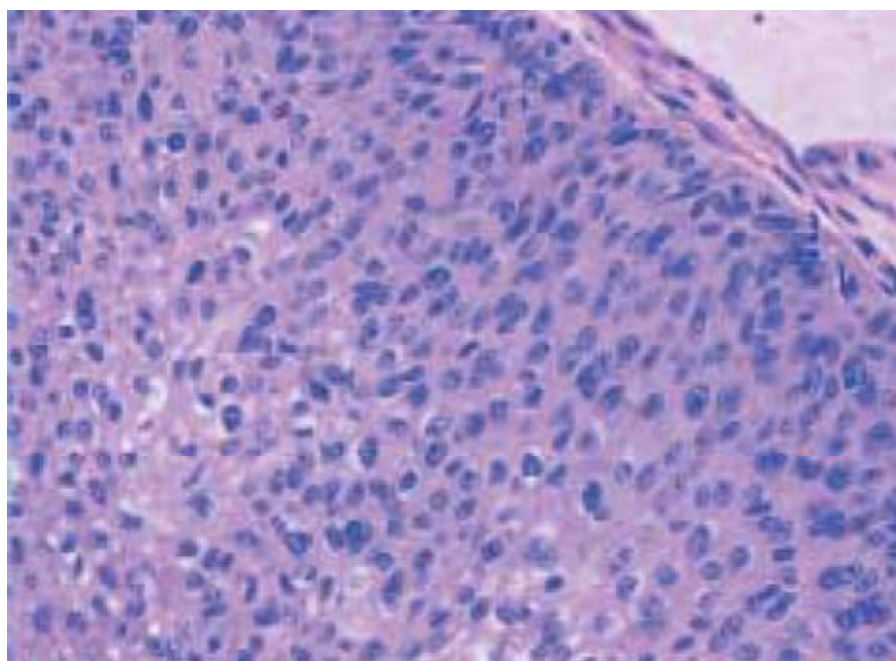


Figure 13 : aspect microscopique de la tumeur : hyperplasie épithéliale, l'hyperacanthose. (Fort grossissement)

2. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

L'examen montre un élargissement des espaces intercellulaires, les bords cellulaires sont bien définis, mais de façon irrégulière.

Les cellules forment avec leurs voisines des desmosomes bien développés.

▫ Le cytoplasme contient :

un appareil de Golgi bien développé ;

des ribosomes et des glycogènes dispersés.

▫ Les mitochondries ovales ou rondes, dont les crêtes semblent recourbées

▫ Un réticulum endoplasmique granulé.

▫ Des tonofilaments, en nombre élevé dans certaines cellules et réduit ou rare dans d'autres.

▫ Les lysosomes sont en petit nombre.

▫ Les noyaux sont de forme ronde ou ovale. La chromatine est dispersée et, a tendance à s'agglomérer en périphérie. Parfois, on retrouve des corps annulaires intranucléaires.

Les cellules de la couche basale reposent sur une membrane basale unique et intacte.

Par ailleurs, l'examen à la microscopie électronique des fragments de la TBL ne trouve pas de virus, même avec l'immunomarquage à la peroxydase.

MATERIEL ET METHODE

I. OBJECTIFS

Notre objectif est d'analyser les différents aspects : épidémiologique, clinique, évolutif et thérapeutique de cette pathologie rare.

II. METHODE

Notre travail consiste en une étude rétrospective de 5 observations de la tumeur de Buschke-Lowenstein à localisation urogénitale, colligées au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, entre les années 2002 et 2012.

Nous avons étudié plusieurs paramètres dont l'âge, le sexe, le statut familial, les antécédents sexuels et toxiques. Sur le plan clinique, nous avons noté l'aspect de la tumeur, sa localisation, sa taille et ses signes fonctionnels. L'histologie était systématiquement réalisée, d'abord sur prélèvement biopsique large, puis sur pièce de résection. Nous avons noté le type de traitement, les suites et l'évolution de chaque patient.

Les critères d'inclusion des patients :

Ce sont des patients adultes, présentant une tumeur bourgeonnante condylomateuse de grande taille de localisation uro-génitale, d'aspect macroscopique pseudocarcinomateux et un aspect histologique bénin, traités par ablation chirurgicale de la tumeur.

III. MATERIEL : NOS OBSERVATIONS

A. OBSERVATION N°1

M. B. Agé de 47 ans, père de 3 enfants, avait comme habitude toxique le cannabisme chronique depuis 20 ans. Il était vu en consultation pour une lésion verruqueuse au niveau inguinal. A l'examen clinique, le patient présentait une lésion tumorale volumineuse de 10 centimètres de diamètre, indolore, exophytique, bourgeonnante, irrégulière des plis inguinaux avec extension aux parois latérales du scrotum avec d'autres petites lésions dispersées au niveau de la face interne de la cuisse gauche et le pénis (figure 14 et 15). Le prélèvement biopsique a montré un condylome acuminé sans signe de dysplasie. L'état général était conservé et les aires lymphonodales inguinales étaient libres. L'analyse histologique d'un prélèvement biopsique décrivait une lésion condylomateuse. La taille clinique de la tumeur orientait vers une tumeur de Buschke-Lowenstein. Les sérologies du bilan d'infection sexuellement transmissible (IST) de la syphilis (TPHA-VDRL), du Sida VIH, de l'hépatite B (l'antigène Hbs) et de l'hépatite C (anti-HBC) étaient négatives.

Une exérèse large des lésions en monobloc a été effectuée. A l'histologie, L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montre à la macroscopie, une tumeur constituée de plusieurs excroissances verruqueuses avec nette tendance à la confluence réalisant un aspect en chou-fleur. A l'histologie, l'épiderme est parakératosique et surtout hyperacanthosique et papillomateux. Dans sa partie intermédiaire et superficielle, elle comporte des koilocytes. Dans certaines zones, on observe des atypies cyto-nucléaires sévères, de nombreuses figures mitotiques et des cellules dyskératosiques. Le chorion présente un infiltrat inflammatoire à cellules mononuclées qui est très intense autour de quelques boyaux invasifs. Au total, il s'agit d'une tumeur de Buschke-Lowenstein. Le malade a été revu 6 mois plus tard ; la cicatrisation était parfaite et aucun signe de récurrence locale n'était noté.



Figure 14 et 15 : aspect macroscopique de la tumeur de Buschke-Lowenstein à localisation inguino-scrotale (patient 1, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)

B. OBSERVATION N°2

M. L. âgé de 63 ans, marié, sans antécédents pathologiques particuliers, avait comme habitudes toxiques un tabagisme et un cannabisme chronique depuis 45 ans. Il avait séjourné pendant trois ans dans une institution carcérale il y a quinze ans, où il avait des pratiques homosexuelles. Le patient avait consulté pour tumeur condylomateuse géante, prenant la face latérale droite du scrotum, débordant d'un centimètre sur la racine de la cuisse et s'étend en postérieur jusqu'à 1,5 cm de la marge anale (figure 16). Une exérèse chirurgicale complète était faite (figure 17) et un recouvrement secondaire, sans tension, a été effectué. Ensuite, le patient a été perdu de vue. L'étude histologique confirmait le diagnostic d'une lésion condylomateuse géante sans signes de malignité. Le patient avait consulté trois ans plus tard, avec une récurrence locale géante sous forme d'une tumeur ulcéro-bougeonante et surinfectée faisant plus de 15 cm du grand axe, étendue sur la face interne de la cuisse et en postérieur à moins de 1 cm de la marge anale (figure 18). Les sérologies du bilan d'infection sexuellement transmissible (IST) de la syphilis (TPHA-VDRL), du Sida VIH, de l'hépatite B (l'antigène Hbs) et de l'hépatite C (anti-HBC) étaient négatives. Une résection complète était effectuée avec une perte de substance cutanée large (figure 19). Une plastie cutanée secondaire était programmée, mais le patient est décédé suite à un infarctus du myocarde étendu, une semaine après l'intervention.



Figure 16 : l'aspect de la tumeur en chou-fleur (patient 2, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)



Figure 17 : aspect peropératoire après exérèse de la tumeur (patient 2, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)



Figure 18 : aspect macroscopique de la récurrence tumorale (patient 2, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)



Figure 19 : aspect peropératoire de la résection de la récurrence tumorale (patient 2, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)

C. OBSERVATION N°3

M. C. âgé de 48 ans, marié, sans antécédents pathologiques particuliers, ayant séjourné quatre ans dans une institution carcérale, où des habitudes homosexuelles étaient pratiquées. Le patient avait consulté il y a dix ans, pour un condylome de la région hypogastrique, qui était traité chirurgicalement. Le patient avait consulté par la suite, dans notre service, pour une récurrence locale avec extension à la verge et au scrotum. L'examen objectivait une récurrence locale autour de l'ancien lit tumoral. La lésion se présentait sous forme d'un condylome géant avec des zones hyperpigmentées, s'étendant à la face latérale droite de la verge, aux faces latérales du scrotum (figure 20) et en rétro-scrotal, à plus de 2 cm de la marge anale (figure 21). Les sérologies du bilan d'infection sexuellement transmissible (IST) de la syphilis (TPHA-VDRL), du Sida VIH, de l'hépatite B (l'antigène Hbs) et de l'hépatite C (anti-HBC) étaient négatives. Une résection complète des tumeurs avec suture des berges, a été effectuée dans le même temps opératoire (figure 22). Le recouvrement de la verge était fait ultérieurement. L'étude histologique avait objectivé une association d'une tumeur de Buschke-Lowenstein à un mélanome.

Un bilan d'extension était réalisé, fait d'une radiographie thoracique, d'une échographie abdominale et d'une tomodensitométrie thoraco-abdominale qui n'ont pas révélé de lésion secondaire.

Le suivi du patient n'avait pas noté de signes de récurrence locale ni à distance avec un recul de 4 ans.



Figure 20 : aspect macroscopique de la TBL sur l'ancienne cicatrice (patient 3, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)



Figure 21 : aspect en chou-fleur de la tumeur avec extension aux régions latéro-rétroscrotales (patient 3, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)



Figure 22 : l'aspect peropératoire de la tumeur après la résection chirurgicale
(patient 3, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)

D. OBSERVATION N°4

M. M. âgé de 60 ans, marié, avait comme antécédent une maladie de Bowen de la verge traitée médicalement. Adressé par le service de dermatologie pour persistance de la lésion Bowenoïde et l'apparition d'une tumeur condylomateuse géante. L'examen objectivait au niveau de la partie latérale gauche de la verge une lésion plane, érythémateuse, recouverte de squames et douloureuse à la palpation. Cette lésion recouvrait toute la partie latérale gauche et la face ventrale de la verge. Une autre lésion condylomateuse géante recouvrait la face latérale droite du scrotum et 1 cm de la face interne de la racine de la cuisse faisant 6 cm du grand axe (figure 23). Une autre tumeur de 3 cm siégeait au niveau du pli de l'aîne gauche à moins de 1 cm de la base de la verge. Les sérologies du bilan d'infection sexuellement transmissible (IST) de la syphilis (TPHA-VDRL), du Sida VIH, de l'hépatite B (l'antigène Hbs) et de l'hépatite C (anti-HBC) étaient négatives. Une résection complète des lésions était faite, avec recouvrement de la base de la verge par la peau scrotale, en même temps opératoire. L'examen histologique de la pièce opératoire montrait, en microscopie optique après coloration par HES une prolifération épithéliale papillomateuse, végétante, hyperkératosique ortho et parakératosique. Le corps muqueux était épaissi (30 à 40 couches de cellules). Dans sa partie moyenne et superficielle on observait des koïlocytes. En profondeur, ces proliférations épithéliales s'invaginaient largement dans le derme sous-jacent sans envahissement de la membrane basale, aspect en faveur de la tumeur de Buschke-Lowenstein.

Aucune récurrence n'était notée avec un recul de deux ans.



Figure 23 : la TBL associée à la maladie de Bowen (patient 4, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)

E. OBSERVATION N°5

M. K. Agé de 40 ans, marié, avait comme ATCD une fistule anale depuis 15 ans, qui avait présenté une lésion végétante au niveau périnéal qui augmentait progressivement de volume. L'examen trouvait une tumeur périnéoscrotale ulcéro-végétante avec surface suppuro-hémorragique d'odeur fétide de 13 cm dans le grand axe (figure 24); le patient présentait aussi une lésion pénienne condylomateuse débutante de 1 cm de diamètre. Les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen était sans particularités. Les sérologies du bilan d'infection sexuellement transmissible (IST) de la syphilis (TPHA-VDRL), du Sida VIH, de l'hépatite B (l'antigène Hbs) et de l'hépatite C (anti-HBC) étaient négatives. Une exérèse chirurgicale large de la tumeur était réalisée. Les petites lésions condylomateuses péniennes étaient traitées par électrocoagulation. L'étude histologique de la pièce révélait la présence de lésions verruqueuses, avec un épiderme hyperplasique, papillomateux et hyperkeratosique. Il existait par ailleurs, dans certaines zones, un certain degré de désorganisation architecturale, aspect en faveur d'un condylome de Buschke-Lowenstein, les limites de l'exérèse étaient saines. Les suites opératoires étaient simples. Aucune récurrence n'était notée avec un recul de 7 ans.



Figure 24 : aspect macroscopique de la TBL surinfectée à localisation périnéo-scrotale (patient 5, Service d'urologie du CHU Hassan II de FES)

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Age

L'âge de nos patients varie entre 40 et 63 ans, avec un âge moyen de 51 ans.

(Figure 25)

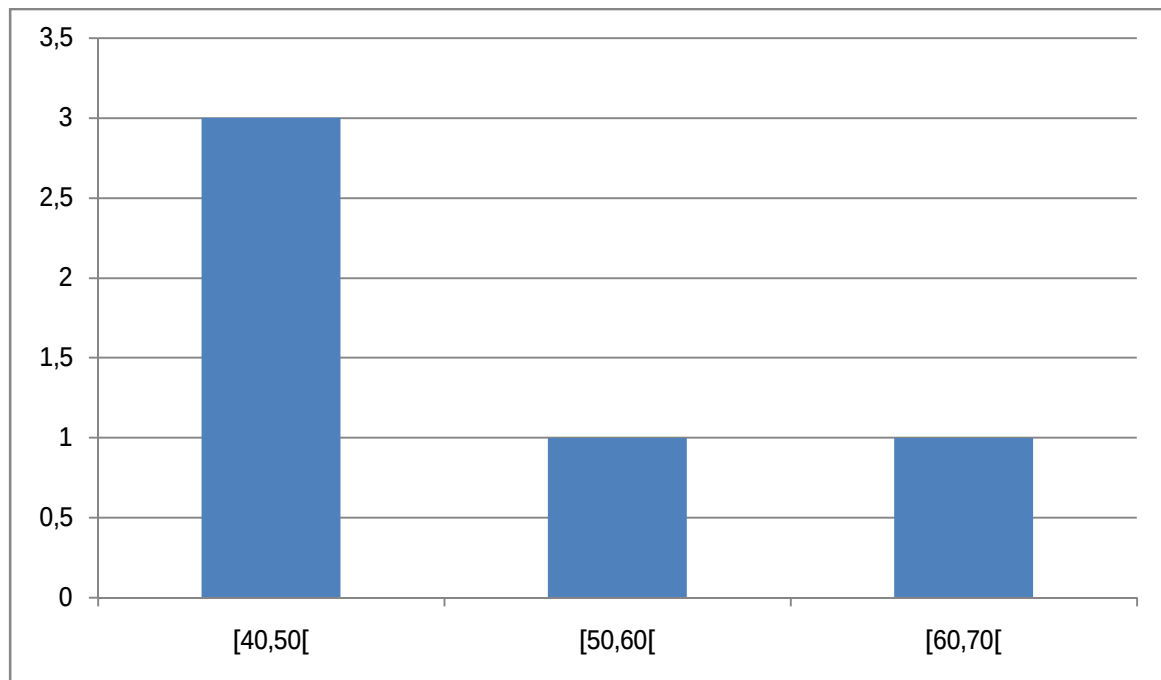


Figure 25 : répartition des patients selon l'âge

2. Sexe

Tous nos patients étaient de sexe masculin.

3. Statut familial

Tous les patients étaient mariés.

4. Homosexualité

Deux de nos patients avaient des pratiques homosexuelles.

5. Habitudes toxiques

Un cas de tabagisme chronique et un cas de cannabis et tabagisme chroniques étaient notés.

II. CLINIQUE

Les lésions produisent dans toutes nos observations un aspect végétant, bourgeonnant en chou-fleur avec des sièges de surinfection.

Elles étaient volumineuses dans tous les cas, avec un diamètre moyen de 11 cm.

La localisation au niveau des organes génitaux externes était constante. Dans 3 cas, la tumeur avait envahi la cuisse et la région péri-anale. La région pré et sus-pubienne était envahie dans un cas. (Figure 26)

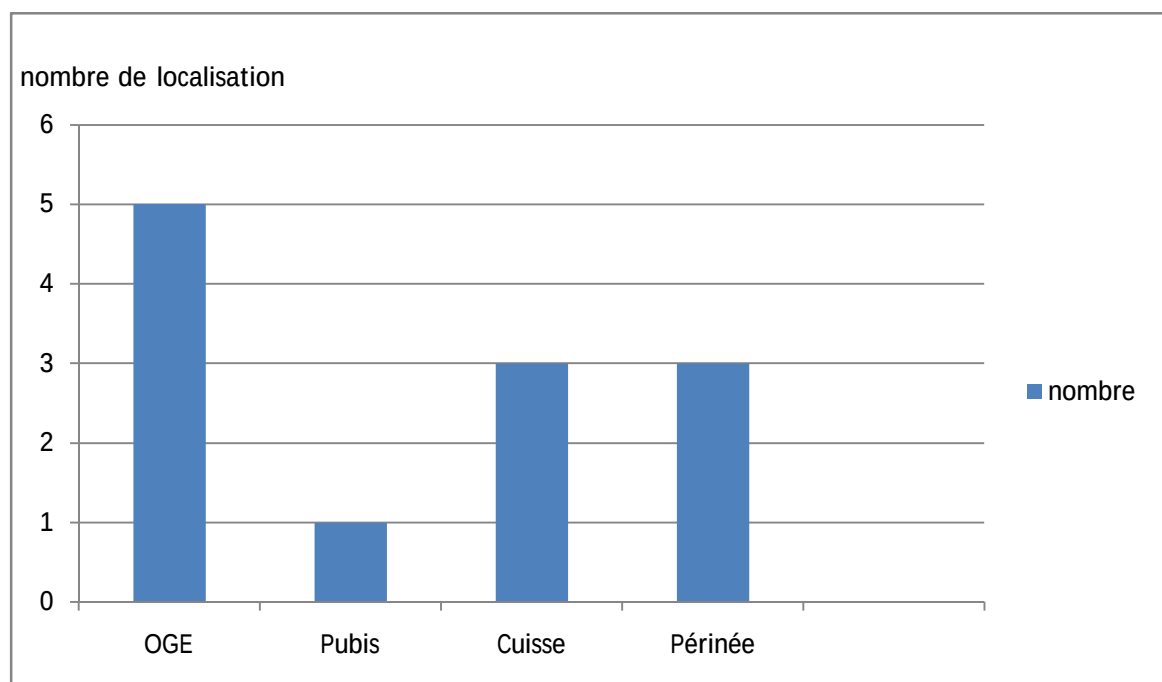


Figure 26 : différentes localisations de la TBL chez nos patients.

III. ANATOMOPATHOLOGIE

Toutes les lésions ont été diagnostiquées comme condylome acuminé géant. L'étude histologique de la pièce opératoire a confirmé le diagnostic de TBL sans signes de dysplasie.

Dans un cas, la TBL était associée à un mélanome et dans un autre cas à une maladie de Bowen.

IV. TRAITEMENTS

1. Chirurgie

Chez tous nos patients, le traitement était chirurgical. Il avait consisté en une exérèse large dans un premier temps. Le recouvrement était fait dans un deuxième temps dans deux cas.

2. Electrocoagulation

L'électrocoagulation était pratiquée chez un seul patient où il existait des petites lésions condylomateuses péniennes associées à la TBL principale.

V. EVOLUTION

Le suivi était possible chez quatre patients. Un patient était décédé suite à un infarctus de myocarde lors de son séjour hospitalier.

1. Morbidité

Aucune complication en rapport avec le geste chirurgical n'était notée.

2. Mortalité

- ǿ Non spécifique : un patient était décédé par infarctus de myocarde lors de son séjour hospitalier.
- ǿ Spécifique : aucune mortalité en rapport avec la tumeur de Buschke-Lowenstein n'était notée.

3. Récidives

4 patients étaient suivis avec un recul moyen de 32 mois. Aucune récurrence locale ou à distance n'était notée.

DISCUSSION

La tumeur de Buschke-Lowenstein ou condylome acuminé géant est une prolifération pseudoépithéliomateuse appartenant au groupe des carcinomes verruqueux. La première description de condylome acuminé géant remonte à 1896 par Buschke. En 1925 Lowenstein en avait fait une entité caractérisée [1]. Cette tumeur est considérée comme une tumeur condylomateuse bénigne en raison de son association fréquente aux HPV 6 ; 11, et de l'absence de localisation secondaire [22]. Mais, cette tumeur est considérée par d'autres auteurs comme « border line », car malgré l'absence de signes histologiques de malignité, la tumeur de Buschke-Lowenstein se comporte comme une tumeur maligne avec une tendance à comprimer et déplacer les structures adjacentes, avec refoulement mais sans envahissement de la lame basale [23].

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Fréquence

La tumeur de Buschke-Lowenstein est une entité nosologique rare qui touche 0,1% de la population [24] ; ce qui explique le nombre limité des cas hospitalisés dans notre service sur une période de 10 ans (5 cas).

B. Age

Cette tumeur survient après la puberté avec une prédominance entre la 4^{ème} et la 6^{ème} décennie [25] comme c'est le cas chez tous nos patients dont l'âge s'est varié entre 40 et 63 ans.

C. Sexe

C'est une pathologie essentiellement masculine (80% des cas) ; dans nos observations, nous n'avons apporté aucun cas de tumeur de Buschke-Lowenstein chez le sexe féminin. Elle touche la verge chez les sujets non circoncis et favorisée par le manque d'hygiène. Chez la femme, elle est vulvaire dans 90% des cas [26 ; 27].

D. Rôle du terrain

Le rôle de l'immunité est actuellement bien connu. L'apparition de plusieurs types de condylomes chez la population immunodéprimée et leur persistance, est principalement reliée au déficit de l'immunité cellulaire [28]. L'immunité humorale est très importante en matière de neutralisation des virions et la prévention de l'extension de l'infection à HPV. La régression reste reliée à l'immunité cellulaire [2].

Dans la littérature, nous avons recensé des cas de TBL associées à une lymphocytopénie CD4, traitement immunosuppresseur, infection par VIH, corticothérapie, diabète, tuberculose, alcoolisme... Tous ces cas, ont en commun un état d'immunosuppression. La TBL est signalée dans d'autres états d'altération de l'immunité, notamment la grossesse [29]. Chez la femme enceinte s'observe une immunodépression à médiation cellulaire dans la genèse de laquelle interviennent les variations de la production d'œstrogène et de progestérone notées pendant la gestation et le post-partum [2].

E. Maladies sexuellement transmissibles et virologie

Le rôle du papillomavirus a été prouvé dans les condylomes acuminés, et actuellement dans la tumeur de Buschke-Lowenstein, surtout HPV6, HPV11, HPV16 et HPV18 [30 ; 31]. Les HPV 6 et 11 sont les plus souvent retrouvés, bien que quelques cas d'infection à HPV16 ou 18 aient été décrits. Ces HPV 6 et 11 sont des virus à faible risque oncogène, habituellement présents dans les condylomes acuminés bénins, mais pas dans les lésions malignes [3 ; 32].

La transmission se fait par voie sexuelle nécessitant ainsi des cofacteurs jouant un rôle favorisant, tel la multiplicité des partenaires sexuels, l'infection locale à répétition comme le cas de la fistule anale chronique dans l'observation N°5, l'homosexualité, comme c'est le cas chez deux de nos patients, les microtraumatismes et le manque d'hygiène [33 ; 13].

Tous nos patients avaient bénéficié d'une recherche sérologique des autres infections sexuellement transmissibles (VDRL-TPHA, l'hépatite virale A et B, VIH 1 et 2). Les sérologies étaient négatives dans tous les cas.

II. ANATOMO-PATHOLOGIE

Sur le plan histologique, la TBL est une tumeur malpighienne parfaitement limitée ; caractérisée par une hyperplasie épithéliale considérable parfois pseudo-épithéliomateuse dont la membrane basale est toujours intacte, une hyperacanthose, une hyperpapillomateuse et des koïlocytes qui sont des marqueurs pathognomoniques de l'infection par HPV, cependant leur présence n'est pas constante [23].

III. DIAGNOSTIC POSITIF

A. CLINIQUE

Chez l'homme, la tumeur de Buschke-Lowenstein se localise dans 81% à 94% des cas au pénis et dans 10 à 17% des cas à la région ano-rectale [34]. La localisation urétrale est notée dans 5% des cas dans certaines séries [35]. Elle débute par des condylomes dans le sillon balanopréputial qui s'étendent au gland, au prépuce et au fourreau pour former une tumeur irrégulière [26 ; 27]. Elle se développe en détruisant les structures normales qu'elle remplace. Elle peut envahir le corps caverneux et l'urètre en créant des fistules [27 ; 36]. Dans notre série, les 5 patients présentaient une localisation pénienne et/ou scrotale de la TBL, associée à l'atteinte de la racine de la cuisse dans trois cas et l'atteinte pubienne dans un cas.

Sur le plan clinique, les condylomes acuminés géants débutent, le plus souvent, par de petites lésions arrondies ou filiformes rosées ou de la couleur de peau normale. L'évolution se fait vers une tumeur de taille variable d'aspect végétant, parfois verruqueux ou ayant un aspect en chou-fleur et, présentant un problème diagnostique avec le condylome acuminé dégénéré, dont seule l'exérèse complète confirmera le diagnostic [6]. Dans tous les cas, les douleurs sont possibles, les adénopathies inguinales uni ou bilatérales sont présentes surtout lorsque la tumeur est surinfectée, ou en cas d'une TBL dégénérée [2].

B. PARACLINIQUE

Les examens paracliniques ont trois intérêts dans cette pathologie :

- L'examen histologique confirme le diagnostic précis. Le prélèvement doit être large, éventuellement répété, afin de rechercher d'éventuels foyers micro-invasifs de transformation maligne ;

- Une imagerie locorégionale (scanner et/ou imagerie par résonnance magnétique [IRM] du petit bassin) est nécessaire pour évaluer l'extension tumorale périnéale, et l'opérabilité de la lésion [37] ;
- Enfin, un bilan à la recherche d'autres infections sexuellement transmissibles sera réalisé chez le patient et son conjoint : sérologie du VIH, sérologie syphilitique : VDRL-TPHA, polymerase chain reaction (PCR) chlamydia, sérologie de l'hépatite B [37].

IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La tumeur de Buschke-Lowenstein pose le problème de diagnostic différentiel avec d'autres pathologies. Parmi lesquelles [24], on peut citer :

A. Maladie de Bowen

Dans sa forme condylomateuse dyskératosique, la maladie de Bowen touche les sujets de plus de 45 ans. Elle se voit surtout chez les sujets non-circoncis et apparaît sous forme de végétations de taille variable. La dégénérescence peut se faire en carcinome invasif dans 30 % des cas [38, 39].

B. Balanite pseudo-épithéliomateuse kératosique et micacée

Elle se voit chez le sujet âgé et se présente généralement comme une carapace cornée du gland avec parfois des végétations localisées [39].

C. Epithélioma spinocellulaire

Elle se caractérise par un effondrement de la membrane basale avec atypie cellulaire, en infiltration et invasion des tissus sous-jacents [40].

D. Autres

Le carcinome verruqueux, la syphilis, la maladie de Nicolas-favre ou lymphogranulome vénérien, la tuberculose verruqueuse, la donovanose ou granulome ulcéreux inguinal et l'amibiase anogénitale peuvent prêter confusion avec la TBL [38 ; 39 ; 40 ; 41].

E. Mélanome malin

Comme c'est le cas chez un patient de notre série qui présente une tumeur de Buschke-Lowenstein périnéoscrotal associée à un mélanome périnéoscrotal confirmé à l'étude histologique.

Le mélanome est une tumeur maligne, développée au dépend des mélanocytes, grave vu sa forte capacité à métastaser. Son siège est ubiquitaire avec une prédilection chez la race blanche. La localisation scrotale primitive est très rare avec peu de cas rapportés dans la littérature. Cliniquement, le mélanome est à l'origine de lésion (ABCDE) asymétrique, à bords irréguliers, de couleur hétérogène, de diamètre supérieur à 6 mm et d'évolutivité récente. L'étude histologique doit être confirmée par un examen immuno-histochimique reposant sur l'HMB45 et la PS100 (comme le cas de notre patient). Les facteurs de risque sont représentés essentiellement par l'exposition solaire vu que les radiations UV seraient responsables de quelques mutations in vitro, mais cela reste insuffisant pour expliquer la genèse de mélanomes muqueux au niveau des régions non exposées, notamment du scrotum [42].

Selon des études menées en Caroline du Nord par le département de chirurgie générale, sur 12 biopsies de mélanomes, une recherche d'HPV par immuno-histochimie était réalisée [43]. L'HPV était retrouvé dans 7/12 cas (58 % des cas). Cette étude a conclu que l'HPV est incriminé également dans la genèse des mélanomes, surtout les deux sous-types 16 et 38 [43]. L'HPV peut être identifié par des méthodes immuno-histochimiques, par hybridation in situ ou par PCR. L'incubation est de trois semaines avec dans moins de 1 % des cas un cancer après un délai moyen de 15 ans [42 ; 43]. Cette association des deux pathologies TBL et mélanome périnéoscrotal dans notre cas clinique, soulève la question sur leur histogenèse. S'agit-il de deux pathologies distinctes qui ont pu évoluer séparément,

ou peut-on supposer que l'HPV soit une origine commune. La réponse à ces questions nécessite des études de biologie moléculaire sur des séries concernant les TBL et les mélanomes, qui aboutiraient probablement à des résultats plus concrets.

V. EVOLUTION

En l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers l'extension en surface et en profondeur ; ce qui marque sa différence des condylomes acuminés banaux.

Elle se développe en externe, pouvant donner naissance à une énorme tumeur d'une dizaine de centimètres et envahir la région génito - périnéo - anale.

En profondeur, la TBL évolue en détruisant et refoulant les structures avoisinantes sans les infiltrer.

L'évolution de la TBL est grevée de plusieurs complications : la dermite, la surinfection comme c'est le cas chez nos patients, la fistulisation aux organes de voisinage et la nécrose.

La régression spontanée est exceptionnelle. La transformation en tumeur maligne a été rapportée dans 30 à 56 % des cas parmi des séries de tumeurs de Buschke-Lowenstein périanales [3]. Les récurrences locales après exérèse de la lésion initiale sont fréquentes et peuvent atteindre 65 % dans les localisations périanales [3]. Les risques de métastase ganglionnaire sont très faibles ; les métastases viscérales sont exceptionnelles [3]. La littérature rapporte trois cas de métastases ganglionnaires de lésions condylomateuses à type tumeur de Buschke-Lowenstein ne présentant pas de signe histologique de malignité [31]. De même des foyers de micro-invasion ont été décrits, associés aux PVH 6 et 11, témoignant d'une lésion carcinomateuse invasive débutante au départ d'une tumeur de Buschke-Lowenstein [44]. Par contre, certains auteurs associent la tumeur de Buschke-Lowenstein au carcinome verruqueux considéré comme le plus différencié des carcinomes épidermoïdes [45 ; 46]. L'absence de koïlocytose et la négativité de la recherche virale, souvent rapportées, ne sont pas des critères permettant de différencier ces deux types de tumeurs [47]. De ce fait, le carcinome verruqueux et la tumeur de Buschke-Lowenstein peuvent être considérés comme les mêmes entités en se

référant à la classification des tumeurs de l'OMS de 1994, qui considère ces tumeurs comme identiques [47]. Mais l'hypothèse d'un continuum allant de la b nignit    la malignité ne peut être exclue [23]. D'autant que le rôle de la p53 mutée est discuté. Les mutations du gène de la p53 (suppresseur de tumeur) et/ou l'expression des gènes E6 et E7 du PVH peuvent avoir un rôle critique dans la transition d'une tumeur de Buschke-Lowenstein associée au HPV en carcinome invasif [48]. La présence de saignement, d'infiltration de la base ou la présence d'adénopathies devrait faire suspecter la dégénérescence maligne [5].

VI. TRAITEMENT

A. BUTS

Le traitement doit être le plus précoce possible avec une surveillance rapprochée, puisque l'évolution de cette tumeur est imprévisible de fait de son pouvoir invasif, récidivant et dégénératif. Ce traitement doit avoir comme objectifs :

- Ablation de la tumeur en totalité ;
- Lutter contre l'infection virale ;
- Améliorer l'état immunitaire ;
- Couper la chaîne de transmission.

L'espoir, reste une guérison définitive, sans séquelles et avec une bonne qualité de vie.

B. MOYENS

a. Chirurgie

La chirurgie reste le gold standard dans le traitement des tumeurs de Buschke-Lowenstein [49 ; 3 ; 25 ; 6]. L'exérèse complète permet d'éviter les récurrences qui caractérisent l'évolution de cette tumeur. Bien que l'histologie de la tumeur soit en faveur de la bénignité, l'exérèse doit être précoce, large, emportant la totalité de la tumeur en surface et en profondeur et permettant une analyse histologique à la recherche d'une dégénérescence [6]. Le caractère complet de l'exérèse chirurgicale du condylome acuminé géant doit être confirmé par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. L'exérèse chirurgicale incomplète doit indiquer la reprise chirurgicale [21]. L'exérèse chirurgicale varie selon l'étendue des lésions, l'existence de complications infectieuses et hémorragiques, la possibilité de dégénérescence de la tumeur et de la topographie de la tumeur et son extension vers un éventuel organe (pénis, anus).

TECHNIQUES CHIRURGICALES

Ø Pénectomie partielle

Ce geste n'est réalisable que si la longueur de la verge restante est supérieure à 3 cm, longueur minimale nécessaire pour diriger le jet pendant une miction en position debout [50].

Les tumeurs de la verge sont souvent infectées. De ce fait, une antibioprophylaxie et l'isolement de la zone tumorale du reste du champ opératoire sont recommandés. Le patient est installé en décubitus dorsal. Après mise en place d'un garrot à la racine de la verge, une incision circonférentielle est faite sur la peau et le tissu sous cutané. Une marge de sécurité de 2 cm était la règle.

Le contrôle vasculaire s'effectue au fil résorbable. Les pédicules dorsaux superficiels et profonds sont liés séparément puis les corps caverneux sont sectionnés. Le corps spongieux est mobilisé puis sectionné à 1 cm en aval de la section caverneuse. La fermeture des corps caverneux est sagittale. Elle s'effectue par des points en U de fil résorbable qui chargent le fascia de Buck et s'appuient sur le septum médian. L'urètre est spatulé à sa face dorsale sur 1 cm, puis suturé sans tension à la peau sur une sonde de Foley 18 CH. Une technique de plastie scrotale a été développée pour améliorer l'aspect cosmétique de la tranche de section [50].

Les infections et l'hématome du site opératoire sont les complications précoces les plus classiques. La sténose méatique est la complication tardive la plus fréquente [51]. 40 % des patients opérés d'une pénectomie partielle présentent des troubles psychologiques post opératoires [52].

Ø Pénectomie totale

La préparation est analogue à celle de la pénectomie partielle, mais le patient est installé en position de la taille. Une incision verticale relie le pubis à la base du scrotum en contournant la racine de la verge. Le ligament suspenseur de la verge est sectionné. La lymphostase doit être très soigneuse (risque de lymphorrhée post opératoire). Après incision du fascia de Buck, le plan de clivage entre les corps caverneux et le corps spongieux est développé, ce qui permet une mobilisation urétrale jusqu'au diaphragme pelvien. La section des corps caverneux s'effectue avec une marge de sécurité classique de 2 cm par rapport à la tumeur. Il n'est pas nécessaire habituellement de désinsérer les racines des corps caverneux. Une urétrostomie périnéale est ensuite réalisée sur sonde de Foley 18 CH. Le scrotum est suturé à la partie proximale de l'incision sur une lame de drainage. En cas d'extension scrotale, une émasculatation est nécessaire. Une technique de recouvrement doit être envisagée pour les résections palliatives larges des tumeurs de stade avancé [50].

Dans ce cas, un lambeau de rotation myocutané prélevé à partir du tenseur du fascia lata paraît être la technique de choix [50].

Les complications les plus fréquentes sont : l'hématome, l'infection du site opératoire, la lymphorrhée et la sténose méatique lorsque la suture est réalisée sous tension [50].

Ø Chirurgie micrographique de Mohs (CMM)

L'exérèse par CMM d'une tumeur commence par le tracé des contours visibles de la tumeur. L'injection d'anesthésique local peut ensuite être réalisée. L'exérèse proprement dite est réalisée en deux étapes :

- tout d'abord le « dénoyautage » de la tumeur qui consiste à enlever la masse tumorale au ras de ses limites visibles, c'est-à-dire le « corps » dans son ensemble ;
- puis vient l'exérèse progressive de fines tranches périphériques, dans le fond et les bords de la perte de substance laissée par le « dénoyautage » (figure 27).

La masse tumorale sera examinée secondairement par le pathologiste dans le seul but de confirmer le diagnostic, souvent formulé préalablement sur une biopsie. La recherche du caractère complet de l'exérèse n'est pas réalisée sur la masse tumorale mais, sur chacune des fines tranches périphériques. La première tranche périphérique doit inclure la totalité du lit tumoral, c'est-à-dire l'ensemble des berges cutanées et du fond de la perte de substance, sans solution de continuité et en conservant la même épaisseur tissulaire.

Il s'agit là de l'étape clé de la technique de Mohs, dont dépendra la qualité de l'examen histologique. Cette recoupe péritumorale, cupuliforme et d'environ 1 à 2 mm d'épaisseur, est transmise au pathologiste pour un examen immédiat. Elle est orientée et marquée à l'encre pour être cartographiée. Elle est ensuite retournée et sectionnée en deux moitiés ou quatre quartiers -selon sa taille- pour être plus facilement aplatie, sans être écrasée. La coupe réalisée par le pathologiste à l'aide d'un cryostat, permet dès lors d'examiner en un seul plan les trois dimensions cutanées. L'examen histologique porte sur la partie la plus distale de la recoupe (située le plus loin du noyau tumoral).

L'examen histologique, orienté par les repères cartographiques, permet au pathologiste d'affirmer le caractère complet de l'exérèse ou de préciser avec exactitude la localisation d'une extension tumorale. Cette précision cartographique guidera l'acte chirurgical complémentaire par la réalisation d'une recoupe limitée au territoire concerné, donc de taille limitée. Cette recoupe sera examinée immédiatement et selon le même procédé que précédemment décrit, jusqu'à l'assurance de l'absence d'élément tumoral résiduel visible au microscope. Cette procédure d'examen « pas à pas », recoupe après recoupe, de la totalité du lit tumoral, permet d'affirmer que l'exérèse passe en tissu sain dès que toutes les recoupes examinées sont exemptes de cellules tumorales. La reconstruction de la perte de substance peut alors être immédiatement réalisée. Le patient aura à la fois le diagnostic histologique de sa tumeur, l'exérèse de la totalité de cette tumeur et la reconstruction de la perte de substance laissée par l'exérèse. Il s'agit véritablement d'une technique « tout en un seul jour » sans compromis sur la qualité de l'exérèse. Une variante de cette technique originale, consiste à pratiquer l'exérèse de la tumeur et de la première tranche périphérique et à réaliser une analyse histologique différée (non immédiate) de cette tranche. La perte de substance est pansée à plat et le patient est invité à regagner son domicile, en attendant l'analyse histologique qui viendra dans les jours suivants. Pour cette raison, on appelle cette technique « Slow-Mohs ». Il s'agit d'une solution de confort pour le pathologiste qui ne souhaite pas faire son analyse immédiatement, mais qui fait peser sur le chirurgien et sur le patient la contrainte d'un retour obligatoire en salle de chirurgie pour une éventuelle exérèse complémentaire et pour la reconstruction de la perte de substance. Par ailleurs, cette absence d'information immédiate sur la qualité de la tranche périphérique pourrait indirectement inciter le chirurgien à élargir son exérèse initiale

« à l'aveugle » -afin d'éviter un complément d'exérèse ultérieur- ce qui contreviendrait aux principes fondamentaux d'une CMM [53].

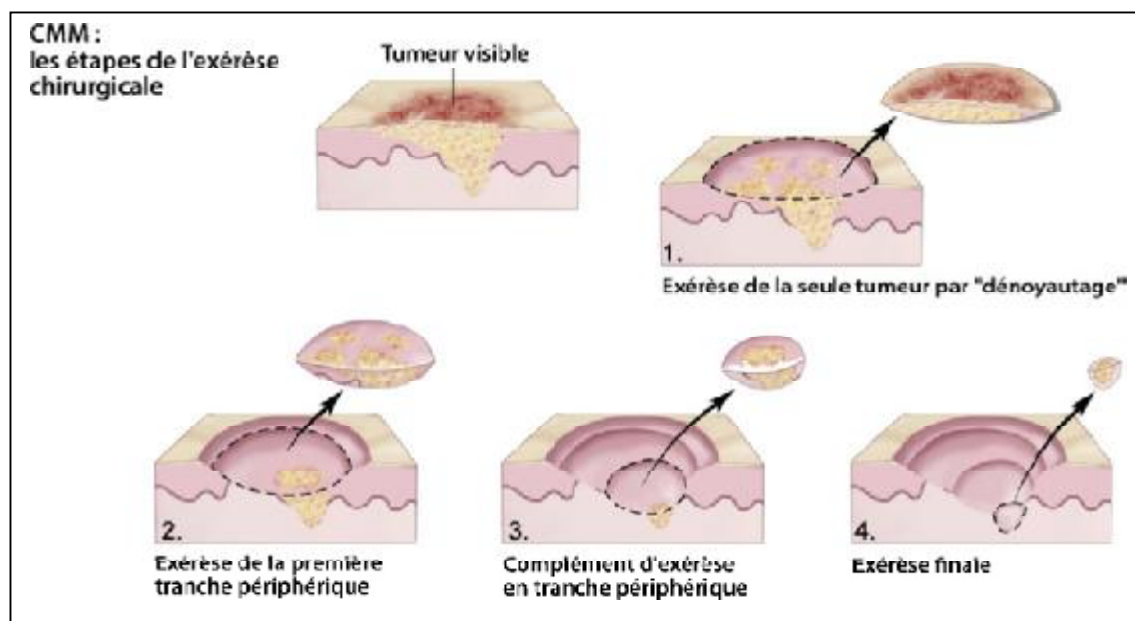


Figure 27 : étapes d'exérèse chirurgicale d'une tumeur cutanée en vue d'une analyse micrographique de Mohs.

Les pertes de substance cutanée sont parfois très importantes, imposant un recouvrement cutané dans le même temps ou bien en différé [6].

b. Autres traitements

a) Radiothérapie

La radiothérapie est controversée, elle pourrait induire une transformation anaplasique de la tumeur [54], elle est utilisée en préopératoire pour diminuer la masse tumorale, ou en dernier recours pour les tumeurs non opérables [3].

b) Cryothérapie

Souvent insuffisante et ne permet pas un examen histologique de la pièce anatomopathologique [3].

c) Electrocoagulation

Si l'électrocoagulation a prouvé son efficacité dans le traitement des condylomes acuminés banaux, elle s'est révélée inefficace pour les TBL [55].

d) Laser CO₂

Plusieurs types de laser sont connus. Jusque-là, le laser CO₂ est le seul utilisé pour le traitement des condylomes génitaux. Il représente une alternative thérapeutique supplémentaire, offrant certains avantages. La précision de cette technique, permet une destruction des lésions préservant au maximum les tissus sous adjacents normaux. La nécrose thermique avoisinante est en effet minime par rapport à l'électrocoagulation, ne s'étendant que sur 30 à 50 microns. Ceci implique un risque moindre de cicatrice, d'où son avantage, particulièrement dans certaines localisations comme le méat de l'anus. L'effet stérilisant du laser souligné par certains auteurs reste discuté. Les vaisseaux d'un diamètre inférieur à 0.5 mm étant coagulés ; cet effet hémostatique permet de bien visualiser les lésions résiduelles durant la vaporisation. L'absence ou la faible intensité des douleurs postopératoires, dues à la destruction des terminaisons nerveuses, sont souvent signalées comme un avantage du laser [56].

Cependant, il existe des inconvénients à cette thérapeutique à savoir :

- Le coût élevé ;
- la nécessité d'un opérateur entraîné.

e) Traitement médical

i. Topiques locaux

Podophyline

Médicament préparé à partir d'une substance toxique extraite des racines d'une plante appelée podophyllum peltatum.

L'introduction de la podophyline dans le traitement des condylomes génitaux a ouvert une nouvelle voie thérapeutique. Elle agit par son action antimitotique, en bloquant les mitoses en métaphase et par son action indirecte sur la microcirculation en créant un vasospasme des petits vaisseaux d'où une nécrose tissulaire.

Ce produit peut entraîner une toxicité générale importante s'il est utilisé sur de grandes surfaces (Vomissement, fièvre, neuropathies périphériques, polypnée, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, atteinte médullaire, coma). Il ne sera pas utilisé sur le vagin où l'absorption est la plus grande. Il est contre indiqué en cas de grossesse [4].

La toxicité locale n'est pas négligeable avec survenue possible d'érythème, d'œdème, parfois d'érosions ou d'ulcérations ; elle peut entraîner aussi une sensibilisation due à l'excipient.

La podophyline, en application locale sur une TBL, peut rendre le diagnostic histologique difficile, en faisant apparaître des noyaux anormaux simulant un épithélioma spinocellulaire. Ces modifications histologiques sont réversibles à l'arrêt du traitement.

5 fluoro-uracil (5 FU)

Le 5 FU à une affinité particulière pour les kératinocytes anormaux et tissus à croissance rapide en matière des condylomes acuminés.

Ses effets secondaires sont l'érythème, l'œdème, des érosions et des ulcérations, des brûlures et la dysurie.

Ces effets sont constants, ce qui limite son utilisation [2].

ii. Chimiothérapie systémique

Bléomycine

La bléomycine provoque des ruptures de l'ADN et inhibe sa synthèse en bloquant l'incorporation de la thymidine.

Cet antimitotique se concentre au niveau de la peau et du poumon.

Des effets secondaires ont été observés par l'administration de ce produit : alopecie, anorexie, stomatite, pigmentation des doigts et la fibrose pulmonaire qui constitue le principal effet secondaire.

C'est un produit qui n'est pas bien toléré, il peut entrainer des clochers fébriles à 40°C, des manifestations toxiques cutanées et pulmonaires.

La posologie reste discutée ; certains préconisent une cure de 2*15 mg en IM ou IV, une fois par jour pendant 10 jours, alors que d'autres proposent une injection parentérale de 15mg 2 fois par semaine, jusqu'à atteindre une dose totale de 300mg, associée à 10 mg de prédnisone 3 fois par jour durant la période du traitement. L'association de prédnisone a pour effet de prévenir la fibrose pulmonaire [2].

Méthotrexate

C'est un inhibiteur de l'enzyme dihydrofolate réductase, donc c'est le seul antagoniste de l'acide folique. Parallèlement, il exerce son action sous forme de polyglutamate par l'inhibition de la thymidilate synthétase.

Il est administré par voie parentérale. Les doses moyennes utilisées varient entre 60 et 300 mg réparties sur 8 jours [2].

iii. Immunothérapie

Le déficit immunitaire peut favoriser aussi bien l'infestation par l'HPV que le développement et la dégénérescence de la TBL [2]. Cette conclusion a poussé certains auteurs à essayer des protocoles immunothérapeutiques tels que :

- ▼ BCG : son utilisation peut être tentée dans le traitement de la TBL.
- ▼ Immunostimulation par vaccin autogène : certains auteurs conseillent l'utilisation d'un vaccin doué de propriétés immunostimulantes spécifiques, préparé par un antigène extrait du tissu tumoral du malade. Il semblerait avoir des résultats satisfaisants.
- ▼ Levamisole : c'est un antihelminthique, doué d'effets immunostimulants.

Ce type de traitement a été tenté dans le cadre des condylomes acuminés et de la TBL mais il s'est révélé inefficace. Il peut entraîner des effets indésirables comme l'agranulocytose.

f) Interféron alpha

Systémique, intra lésionnel ou topique, l'interféron a démontré une efficacité limitée dans la prise en charge des condylomes génitaux. Dans la TBL, quelques cas d'efficacité de l'interféron ont été rapportés, sans recours à la chirurgie. Les mécanismes, supposés d'action de cette molécule, passent par une activité antivirale et antiproliférative sur les cellules infectées par l'HPV et une action immunomodulatrice [37].

Des effets indésirables peuvent être observés après administration de ce produit :

- ▼ un syndrome grippal qui se produit dans les heures qui suivent son administration et reste sensible au Paracétamol ;
- ▼ des troubles biologiques et hépatiques ;
- ▼ des troubles hématologiques qui sont inconstants et modérés.

La posologie est difficile à préciser. La dose préconisée est de 1 à 9 millions unités par jour, 2 ou 3 fois par semaine, pour un ou plusieurs mois, ou bien sous forme d'injection quotidienne pendant plusieurs semaines [2].

Dans le traitement de la TBL, le protocole est celui appliqué dans d'autres pathologies.

C. INDICATIONS

a. Chirurgie

Est toujours indiquée quand il est possible. Et doit consister en une exérèse large avec marge saine, afin d'espérer une guérison définitive et éviter les récurrences.

En cas de lésion péri anale, une exérèse large avec conservation du sphincter strié est réalisée; ce geste est parfois associé à des interventions plus lourdes tels que l'amputation abdominopérinéale ou du rectum si la tumeur est très volumineuse ou récidivante [3, 25].

Connaissant le faible pouvoir métastatique des tumeurs de Buschke-Lowenstein, le curage ganglionnaire est jugé inutile [25] mais, une lymphadénectomie régionale peut être proposée en deuxième intention [25].

La pénectomie partielle avec une marge de sécurité de 2 cm est indiquée en cas de lésion du gland exclusive, une pénectomie totale s'impose en cas de lésion plus étendue [3].

Dans les formes dégénératives, la chirurgie doit être la plus large possible en passant dans le tissu sain. Elle peut être suffisante. Cependant, devant l'échec des exérèses agressives et itératives certains auteurs préconisent une chimiothérapie systémique [7].

Dans notre série, le traitement chirurgical était réalisé chez les 5 patients ; en première intention dans 4 cas et après traitement médical chez un patient (TBL+ maladie de Bowen).

b. Topiques locaux

Les topiques locaux à base de podophylline, le 5 Fluoro-uracile pommade, la cryothérapie, l'électrocoagulation n'ont pas montré de grands résultats satisfaisants [25] et sont réservés à la réduction du volume tumoral et, de ce fait, permettre une chirurgie moins délabrant [3].

Dans nos observations, l'électrocoagulation était proposée dans un seul cas pour des lésions minimales à distance du plan d'exérèse.

c. Chimiothérapie systémique

A base de méthotrexate, la bléomycine, l'étritinate, et de lévamisole peuvent être utilisés [25]. La bléomycine systémique peut être associée au cisplatine et au méthotrexate avec des résultats qui restent médiocres [3].

d. Laser CO₂

Il peut être utilisé pour les petites tumeurs et les récidives bien localisées [6], mais sans donner de grands résultats et sans possibilité d'examen histopathologique. Ce traitement ne peut être envisagé en monothérapie vu le pouvoir d'envahissement en profondeur de la tumeur [32]. Il permet une hémostase et une stérilisation immédiate de la plaie, avec une cicatrisation meilleure qu'avec les techniques chirurgicales traditionnelles.

e. Radiothérapie

Elle est rarement utilisée. Le plus souvent, délivrée sur des récidives inextirpables ou en complément d'exérèse insuffisante avec des résultats variables [25 ; 27]. Elle permet également la réduction du volume tumoral rendant la chirurgie moins mutilante [6].

f. Interféron

Dans les tumeurs de Buschke-Lowenstein, quelques cas d'efficacité de l'interféron systémique [3] ou intralésionnel ont été rapportés, sans recours à la chirurgie. De bons résultats ont été rapportés après instillation locale d'interféron alpha [25]. Cette molécule aurait très probablement une activité antivirale et antiproliférative sur les cellules infectées par le HPV et une action immunomodulatrice [47].

D. PRISE EN CHARGE DU PARTENAIRE

Comme dans les autres infections sexuellement transmissibles (IST), la prise en charge thérapeutique de la tumeur de Buschke-Lowenstein passe par la prise en charge du partenaire qui doit être examiné, afin de rechercher des lésions cliniques d'HPV ou des autres IST [57].

Il faut rechercher une autre IST associée par des sérologies du VIH, du syphilis, du virus de l'hépatite B (VHB), et de la Chlamydia, ainsi que réaliser des prélèvements microbiologiques en cas d'urétrite, de vulvovaginite et de cervicite associée [57].

Lors du traitement de cette tumeur, il faut prévoir la protection des rapports pendant au moins une semaine ou jusqu'à la fin du traitement et la guérison des deux partenaires [57].

VII. PREVENTION

Le traitement préventif occupe une place importante et, passe par la prévention des maladies sexuellement transmissibles, le traitement des urétrites, balanites et vulvovaginites chroniques ou récidivantes ainsi que le respect des règles d'hygiène dans les pratiques sexuelles [25]. Le traitement précoce et radical des tumeurs de Buschke-Lowenstein est une nécessité [25 ; 31]. L'élaboration du vaccin contre l'HPV offre un jour meilleur quant à la prévention des tumeurs de Buschke-Lowenstein, et dans ce cadre, deux vaccins étaient mis en marché : un vaccin VLP bivalent ciblant les types de HPV 16 et 18 (responsables respectivement de 50 et 20% des cancers cervicaux) ; d'autres part, un vaccin VLP quadrivalent ciblant les types de HPV 6, 11, 16, 18 qui permettent de protéger à la fois contre le cancer du col et les condylomes acuminés [58].

VIII. SUIVI

L'évolution des tumeurs de Buschke-Lowenstein est grevée de risques de récurrence et de dégénérescence, d'où la nécessité d'une surveillance régulière et prolongée des patients après traitement [3].

Dans nos observations, le suivi était possible chez 4 patients. Aucun de nos patients n'avait présenté de signes de récurrence locale ou de métastase à distance avec un recul moyen de 32 mois.

CONCLUSION

La TBL est une prolifération épithéliale pseudoépithéliomateuse, se caractérisant par son volume important et sa localisation le plus souvent génitale.

La TBL débute généralement sous forme d'un condylome acuminé banal, puis évolue de façon extensive et exubérante, refoulant et détruisant les tissus de voisinage. Cette tumeur se traduit sur le plan histologique par une hyperpapillomatose exo et endophytique, avec hyperacanthose sans envahissement de la lame basale.

L'origine virale de cette affection incriminant l'HPV (essentiellement de type 6 et 11; parfois les types 16 et 18) est actuellement bien établie.

Son aspect parfois carcinomateux fréquemment rencontré avec les sérotypes 16 et 18 de l'HPV pose le problème de diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs malignes.

L'extension, parfois rapide en surface et en profondeur, et le risque de dégénérescence constituent les principaux risques évolutifs avant traitement de ces tumeurs.

Actuellement, la chirurgie constitue l'essentiel du traitement de ces tumeurs. L'ablation totale avec marges de sécurité est le seul moyen qui laisse espérer une guérison définitive.

Les récurrences sont fréquentes après traitement et une surveillance rigoureuse et régulière reste nécessaire.

La prévention de ces tumeurs passe par les mesures préventives générales applicables à toutes les infections sexuellement transmissibles.

RESUME

RESUME

La tumeur de Buschke–Lowenstein est une entité clinique rare se développant préférentiellement au niveau de la région génitale ou périanale. Il s'agit d'une prolifération pseudoépithéliomateuse dont la classification nosologique est difficile entre lésion bénigne et lésion à potentiel de malignité ou lésion carcinomateuse. C'est une maladie sexuellement transmissible d'origine virale due à l'infection par l'humain papillomavirus.

Notre travail consiste en une étude rétrospective comportant 5 observations de tumeur de Buschke-Lowenstein, colligées au service d'urologie du CHU Hassan II de FES sur une période de dix ans (de 2002 à 2012), particulières par leur localisation génitale et par l'association à un mélanome malin dans un cas et une maladie de Bowen dans un autre cas.

Il s'agit de 5 hommes dont l'âge moyen est de 51 ans, ayant des comportements sexuels à risques présentant des tumeurs de Buschke–Lowenstein confirmées par biopsies et traitées par résection chirurgicale complète. L'évolution était favorable et le suivi n'avait pas noté de signes de récives avec un recul moyen de 32 mois.

La classification des tumeurs de Buschke-Lowenstein est toujours débattue. Certains auteurs considèrent ce type de tumeurs comme étant des condylomes géants bénins, vu l'absence du potentiel métastatique et l'association à l'HPV 6 et 11. D'autres auteurs les considèrent comme des tumeurs dites "border line" vu le pouvoir extensif local et le risque d'évolution vers un carcinome invasif.

Le traitement de la tumeur de Buschke-Lowenstein est avant tout chirurgical, consistant en l'exérèse large du fait du haut potentiel récidivant de ces tumeurs. Des traitements néoadjuvants à type de chimiothérapie ou immunothérapie, dont le but est de limiter le caractère délabrant de la chirurgie, étaient proposés et mériteraient

d'être mieux évalués. Le risque de récurrences et la transformation potentielle en carcinome spinocellulaire imposent un suivi régulier et étroit de ces patients.

Les tumeurs de Buschke-Lowenstein entrent dans le cadre général des maladies sexuellement transmissibles, dont la prise en charge passe par les mesures préventives de ce type d'infection.

SUMMARY

Buschke–Lowenstein tumor is a rare clinical entity developing preferentially at the perianal or genital area. It is a Pseudoepitheliomatous proliferation which its nosological classification is difficult between benign and malign lesion or carcinoma lesion. It is a sexually transmitted disease caused by viral infection which is the human papillomavirus.

Our work is a retrospective study including 5 cases of Buschke-Lowenstein tumor, collected at the urology department of the CHU Hassan II FES over a period of ten years (2002-2012), characterized by their particular genital location and association with a malignant melanoma in one case and Bowen's disease in another case.

These five men whose average age is 51 years, with risky sexual behavior have Buschke-Lowenstein tumor confirmed by biopsy and treated by complete surgical resection. The evolution was favorable and monitoring had not noticed signs of recurrence at a mean of 32 months.

Classification of Buschke-Lowenstein tumor is still debated. Some authors consider this type of tumors as benign giant condyloma in the absence of metastatic potential and association with HPV 6 and 11. Other authors consider this tumor as "border line" seen its power extensive local and the risk of progression to invasive carcinoma.

Treatment of Buschke-Lowenstein tumor is primarily surgical, consisting of wide excision because of the high potential of these recurrent tumors. Neoadjuvant treatment like chemotherapy or immunotherapy with the aim of limiting the decaying of surgery were available and should be better evaluated. The risk of recurrences and the potential transformation into squamous cell carcinoma require close and regular monitoring of these patients.

Buschke-Lowenstein tumors fall into the general framework of sexually transmitted diseases including support through preventive measures of this type of infection.

ملخص

يعتبر ورم بوشك لوفينشطاين كيانا سريريا ناذرا، ينشأ خصوصا في منطقة الأعضاء التناسلية، و منطقة ما حول الشرج. فهو عبارة عن شبه ورم ظاهري، يصعب تصنيفه بين ورم حميد او خبيث. إنه عبارة عن علة متقلة جنسيا، فيروسية المنشأ، ناتجة عن العدوى بالفيروس الحليمي البشري.

عملنا هذا يعتمد على دراسة بأثر رجعي، حيث نورد 5 ملاحظات سريرية لورم بوشك لوفينشطاين، مستقاة من مصلحة جراحة المسالك البولية بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، في فترة ناهزت العشر سنوات (من 2002 الى 2012)، حيث تميزت هذه الملاحظات بتموضع الورم في منطقة الأعضاء التناسلية، وباجتماع هذا الورم بسرطان الجلد في حالة، وباجتماعه بمرض بوفن في حالة أخرى.

يتعلق الأمر بخمس رجال، معدل عمرهم 51 سنة، لهم سلوك جنسي غير سليم، مصابون بورم بوشك لوفينشطاين، مؤكد بالخرعة و معالج بواسطة استئصال كامل للورم. التطور كان إيجابيا، ولم يسجل أية علامات لإنتكاس المرض طيلة 32 شهرا كمعدل لفترة التتبع. لازال تصنيف ورم بوشك لوفينشطاين محل جدل، حيث يعتبر بعض الباحثين أن هذا النوع من الأورام هو عبارة عن ورم عملاق لقمي حميد، نظرا لغياب القدرة النقيلية واجتماعه بالفيروس الحليمي البشري نوع 6 و11، بينما يعتبره اخرون ورما على حد الخبائث، نظرا لقدرته على الانتشار محليا ولخطر التحول لورم خبيث.

إن علاج ورم بوشك لوفينشطاين جراحي في المقام الأول، يعتمد أساسا على استئصال موسع للورم، نظرا لقدرة هذه الأورام العالية على الإنتكاسة. كما تم اقتراح أدوية مساعدة كالعلاج الكيميائي والعلاج المناعاتي للحد من الآثار التخريبية للجراحة، مما يستدعي تقييمها أكثر. إن خطرا الإنتكاسة و التحول الى سرطان الخلايا الحشوية، يفرضان مراقبة منتظمة ومتقاربة لهؤلاء المرضى.

تدخل أورام بوشك لوفينشطاين في إطار الأمراض المنقولة جنسيا، حيث أن علاجها يمر عبر احترام معايير الوقاية من هذا النوع من العدوى.

BIBLIOGRAPHIE

1. BUSCHKE A, LOWENSTEIN L. Uber carcinomahnliche condylomata Acuminata der Penis. Klin Wochenschr 1925 ; 4 : 1726-1728.
2. MOKHLISS B. La tumeur de buschke lowenstein (à propos de 16 cas et revue de la littérature). Thèse faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 2001, N° 73.
3. LEVY A, LEBBE C. Prise en charge des tumeurs de Buschke-Löwenstein. Ann Urol (2006) ; 40 : 175–178.
4. QARRO A. Tumeur de Buschke Lowenstein à localisation anorectale (à propos de 3 cas) ; Thèse de médecine, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 1999, N° 241.
5. EL MEJJAD A, DAKIR M, TAHIRI M, ATTAR H, CHERKAOUI A, ARAKI A, ABOUTAIEC R, MEZIANE F. Prog. Urol. ; 2003 ; 13 : 513-517.
6. RABII R, JOUAL A, BELLABIDIA B, SKALLI-DEHBIL K, HAFLIANI M, BENNANI S, EL MRINI M, SQALLI S, BENJELLOUN S. Ann Urol 2001 ; 35 : 67-70.
7. KABIRI H, ALBOUZIDI A, RACHID R, LEZREK M, BOUSSELMAN N, BENOMAR S, et al. Tumeur de Buschke-Lowenstein scrotale dégénérée. Progr Urol 1996; 6 : 439-442.
8. MERZOUK M, MOUMEN M, BIADILLAH M. CH. Tumeur de Buschke Lowenstein de localisation ano-périanal dégénérée (à propos de 2 cas). Médecine du Maghreb 1992 n°35.

9. CHRAÏBI M, HARMOUCHA T, ZNATIA K, EL FATEMIA H, CHBANIA L, BENNISA S, AMARTIA A, AHALLAL Y, FARIH MY.H. Tumeur de Buschke-Lowenstein associé à un mélanome scrotal (à propos d'un cas). Progrès en urologie (2012); 22 : 70-72.
10. RICHARD DRAKE L, WAYNE V, ADAM MITCHEL W.M. grey's anatomy pour les étudiants. Elsevier Masson SAAS ; 2006:454-478.
11. HELEN M.COL, MD. Questions and answers. DATTA Jama ; December ; 1993 ; vol. 270 N° 24 : 2975-2981.
12. NOFFSINGER A, YOCHMAN LUCY K, ANTHONY A. The relationship of humain papillomavirus to proliferation and ploidy in carcinoma of the anus. Cancer ; february 15 ; 1995 ; vol.75 ; N°4 : 958-967.
13. POUSSET J.P, LORIMIER G. Carcinomes in situ et condylomes acuminée de l'anús. j. Chi (paris) ; 1992 ; 129 ; N° 2 : 95-98.
14. HEIDI M. B, YI TING. Genital humain papollomavirus infection in femal university students as determined by PCR-based method. Jama ; january 1991 ; vol. 265 ; N°4 : 472-477.
15. LAURENT R. Infections génitales à papillomavirus. La revue du praticien (Paris) 1992 ; 46 : 1961-1968.
16. FERENZY A. Epidémiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. Am. J. of obstetrics and gynecology ; 1995 ; 172 ; 4 ; part 2 : 1331-1339.

17. ROMAIN P, WETTERWALD E, AYNAUD O, PIRON D. La morphométrie et l'immunohistochimie : marqueurs pronostiques de la tumeur de Buschke Lowenstein ; études de 13 cas de la sphère ano-génitale. Ann. Dermatol. Venereol ; 1999 ; 126 : 175.
18. SLAWOMIR M, STEPHANIA J. Immunolgy of HPV and HPV-associated tumors. International Journal of Dermatology ; 1998 ; 37 : 81-95.
19. SEGONDY M. Papillomavirus et immunodépression. mt pédiatrie ; vol. 13 ; n° 1 ; janvier-février 2010 :70-79.
20. ELKE I, GRUSSENDORF C, MD. Anogenital premalignant and malignant tumors (including Buschke Lowenstein tumor). Clinics in dermatology 1997 ; 15 : 377-388.
21. AURIL M.F. Tumeur de Buschke Lowenstein. Presse med. ; 1992 ; 21 : 811-815.
22. ORTH G, CROISSANT O. Papillomavirus humains et carcinogénèse du col utérin: perspectives dans les domaines du dépistage et de la prévention. Bull. Acad. Natle. Méd. ; 1997 ; 181 ; 1365-1394.
23. AYNAUD O, DUBERNARD P, PIRON D, CASANOVA JM. Les tumeurs de la verge: les lésions préneoplasiques et néoplasiques. In: Pathologie de la verge. eds by Aynaud O, Casanova JM ; Paris ; Masson ; 1998 : 123-149.
24. QARRO A, AIT ALI A, CHOHO A, ALKANDRY S, BORKI K. Annales de chirurgie ; 130 (2005) : 96-100.

25. MARTIN F, DALAC S, LAMBERT D. Carcinome verruqueux (situation nosologique, à propos de quatre cas). Ann, Dermatol. Venerol 1995; 122: 399–403.
26. MELI S, SEBASTIO N, AZZOLINI N, FERRI E, CORTELLINI P. Buschkelowenstein tumor: report of 2 clinical cases. Acta Biomed Ateneo Parmense 2000; 71: 179–82.
27. REICHENBACH I, KOEBELL A, FOLIGUET B, HATIER M, MASCOTTI J, LANDES P. Tumeur de Buschke et lowenstein à propos d'un cas féminin. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. ; 1995 ; 24 : 491-495.
28. DOUVIER S, DALAC S, DENUIT C. Infections à papillomavirus. EMC - Maladies infectieuses 1993:1-0 [Article 8-054-A-10].
29. PICAUD A, FAYE A. Tumeur de Buschke Lowenstein au cours de la grossesse à propos de deux cas. Rev. Fr. gynécol. Obstét. ; 1990 ; 85 ; 6 : 375-378.
30. GREIF C, BANER A, WIGGERAW, ELSNER P. Giant condylomata acuminata (Buschke-Lowenstein tumor). Dtsch Med Wochenschr 1999 Aug 20;124: 962–4.
31. BEN BRAHIM E., CHADLI-DEBBICHE A., FRAOUA-ABDELMOULA F. et al. Condylome géant de Buschke-Lowenstein de la région périanale avec envahissement inguinal: à propos d'un cas. Tunis Med. ; 2000 ; 78 ; 205-209.
32. GISSMANN L, DE VILLIERS EM, ZUR HAUSEN H. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and others genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. Int J Cancer ; 1982; 29:143–6.

33. EL MANSOURI A. Tumeur de Buschke Lowenstein vulvure dégénérée. Maghreb Médical ; 1994 ; 275 : 20-21.
34. LE GUILLOU M, GENIAUX M, MUGNIER C, FERRIERE J, TEXIER L. Localisation urétrales d'une maladie de Buschke Lowenstein et d'une tumeur de l'urètre. J. Urol. Nephrol. ; 1979 ; 85 : 175-176.
35. DOLANC R, KOCHER T, LANGER I, MARTI WR, PIERER G, HARDER F. Malignant transformation of perianal Buschke-Lowenstein tumor. Extensive abdomino perineal rectum excision and reconstruction with trans pelvic myocutaneous rectus abdominis muscle flap, Chirurg 2002; 73: 370-4.
36. BOSHART SE, DARLFER MM. Human papillomavirus in Buschke Lowenstein tumor: Physical state of the DNA and identification of a tandem duplication in the non-coding region of a HPV 6 Subtype, J. Virolo. 1986; 58: 963-6.
37. LEVY A. LEBBE C. Prise en charge des tumeurs de Buschke Lowenstein. EMC (Elsevier SAS, Paris) ; Urologie ; 18-375-A-20, 2006.
38. JONGEN J, REH M, BOCK J.U, RABENHORST G. Perianal precancerous conditions (Bowen disease, paget disease, carcinoma in situ, Buschke-Lowenstein tumor). Kongressbd Dtsch Ges chir Kongr 2001 ; 118 : 79-86.
39. ELKE I, GRUSSENDORF C. Anogenital premalignant and malignant tumors including Buschke-Lowenstein tumors Elsevier Science Inc 1997.

40. RIVOIRE J. Potentiel évolutif malin des condylomes acuminés dits : " crêtes de coq " J. mde Lyon 1981 ; 62- 1360 : 339-342.
41. SCHWARTZ R.A.J. Buschke Lowenstein Tumor: Verrucous carcinoma of the penis Am. Acad. Dermatol 1990 ; 23 : 723-727 [cross-ref].
42. DAHLGREN L, SCHEDVINS K, KANTER-LEWENSOHN L, DALIANIS T, BOEL K. Ragnarsson-Olding.Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. Acta Oncologica 2005;44:694-699.
43. DREAU D, CULBERSON C, SHARON W, WALTER D. Human Papillomavirus in melanoma biopsy specimens and its relation to melanoma progression. Ann Surgery 2000 ; 231(5) : 664—671.
44. HAYCOX C, KUYPERS J, KRIEGER JN. Role of human papillomavirus typing in diagnosis and clinical decision making for a giant verrucous genital lesion. Urology ; 1999 ; 53 : 627-630.
45. KANIK AB, LEE J, WAX F, BHAMAN J. Penile verrucous carcinoma in a 37-year-old circumcised man. J. Am. Acad. Dermatol. ; 1997 ; 37 : 329-331.
46. LU S, BODEMER W, OSTWALD C. et al. Anal verrucous carcinoma and penile condylomata acuminata. Dermatology ; 2000 ; 200 : 320-323.
47. BUFFET M, AYNAUD O, PIRON D, DUPIN N, ESCANDE J.P. Prog. Urol. ; 2002 ; 12 ; 2 : 332-336.

48. PILOTTI S, DONGHI R, D'AMATO L. et al. HPV detection and p53 alteration in squamous cell verrucous malignancies of the lower genital tract. *Diag. Mol. Pathol.* ; 1993 ; 2 : 248-256.
49. NORMAN L, SYKES JR. Condyloma accuminatum. *Intern. J Dermatol* 1995 ; 34 : 297-302.
50. AVANCES C, PABOT DU CHATELARD P, MOTTET N. Tumeur primitive : traitement local. *Progrès en Urologie* (2005) ; 15 :817-822.
51. SOLSONA E, ALGABA F, HORENBLAS S, PIZZOCARO G, WINDAHL T. EAU. Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol* 2004 ; 46 : 1-8.
52. JENSEN MS. Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 Cases). *Danish med Bull* ; 1977 ; 24: 66.
53. PETIT F, BETCHER K.E, PETIT T. Mohs micrographic surgery: Why? Why Not?. *Annales de chirurgie plastique esthétique* (2012) 57 : 164—168.
54. FUKUNAGA M, YOKOI K, MIYAZAWA Y, USHIGOME S. Penile verrucous carcinoma with anaplastic transformation following radiotherapy : a case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 :501-5.

55. PERISIC Z, POPOVIC LAZIC J, TERZIC B, PERISIC S, RASIC R. : Condylomata gigantea in anal and perianal region : surgical and CO2 laser treatment. Arch Gynecol obstet 2003 ; 42 : 599-601.
56. RUFFIEUX C, GUESSAZ F. Traitement des condylomes acuminés : efficacité du laser CO2, Ann. Dermatol venereol. , 1990, 117 : 97-101.
57. BONNETBLANC J.M. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV), Annales de Dermatologie et de Vénéréologie (2012) ; 139 : A144-A149.
58. DERANCOURT C. Prophylaxie vaccinale de l'infection à papillomavirus. Ann Dermatol Venereol ; 2007 ; 134 : 882-885.