

Cancers des voies aérodigestives supérieures liés à l'HPV

une nouvelle épidémiologie

L. KAREK¹, F. ALLOUN¹, A. MECIBAH²,

(1) Service ORL, Hôpital Militaire Universitaire Régional, Blida

(2) Service ORL, EPH Batna



Résumé

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) atteignent des zones anatomiques essentielles non seulement à la vie, comme la respiration et la déglutition, mais aussi, essentielles à la communication avec le milieu extérieur comme la parole, l'olfaction et la gustation. À côté du tabac et de l'alcool qui sont des facteurs de risque classiques, on note l'apparition ces trente dernières années, du papillomavirus humain (HPV) comme un facteur étiopathogénique essentiel et indépendant dans la genèse de certains cancers des VADS. L'objectif de ce travail est de rechercher la présence de ces cancers (HPV positif) en Algérie, d'élucider leurs aspects épidémiologiques et évolutifs et les comparer aux HPV négatifs à travers une étude immunohistochimique P16 de 100 patients.

>>> Mots-clés :

Voies aérodigestives supérieures, HPV, Algérie, Immunohistochimie P16.

Introduction

L'histoire de l'infection HPV remonte à 1842, quand un médecin italien le Dr Rigoni-Stern^[1] a noté une association positive entre l'activité sexuelle et le taux de mortalité par cancer du col utérin. En 1907, Ciuffo^[2] a observé l'étiologie contagieuse des verrues génitales à l'aide de l'expérimentation de filtration acellulaire et soupçonnaient un germe microscopique comme une cause probable.

Par la suite, en 1978 Della Torre et al.^[3] en Italie, Laverty et al.^[4] en Australie, ont démontré l'existence de particules d'HPV dans les lésions cervicales condylomateuses. En 1983, l'équipe de Syrjänen et al.^[5] ont émis l'hypothèse d'une possible implication des HPV dans les cancers de la cavité buccale.

Au cours des années suivantes, cette relation des HPV avec la cancérogenèse au niveau des VADS s'est renforcée,

Abstract

Head and neck cancers affect an anatomical area essential to communication with the external environment. We note the appearance over the last thirty years of the human papillomavirus (HPV) as an essential and independent etiopathogenic factor in the genesis of certain head and neck cancers. The objective of this work is to search for the presence of these cancers (HPV positive) in Algeria, to elucidate their epidemiological and evolutionary aspects and to compare them with those HPV negative through an immunohistochemical study P16 of 100 patients.

>>> Keywords :

Upper aerodigestive tract, HPV, Algeria, Immunohistochemistry P16.

amenant même à identifier la présence d'HPV comme un facteur de risque indépendant dans les cancers de la cavité buccale. Pour Miller et al.^[6], les HPV étaient susceptibles d'être détectés près de 5 fois plus dans les muqueuses néoplasiques de la cavité buccale par rapport à une muqueuse saine.

Dans les cancers des VADS, la plus grande prévalence de l'HPV est retrouvée dans les localisations oropharyngées et plus particulièrement dans les cancers des amygdales palatines et de la base de la langue où cette prévalence peut atteindre 100 %^[7].

En 2017, la méta-analyse de Catherine le martel a montré que l'HPV était responsable de 30 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers attribuables aux agents biologiques à travers le monde (bactéries, virus, parasites), il était à l'origine de tous les nouveaux cas de cancer du

col de l'utérus et de 56 % des cas de cancers de l'oropharynx aux USA. L'HPV se trouve également dans 23 à 35 % des biopsies des CVADS à travers le monde entier, avec une localisation préférentielle sur l'oropharynx^[8].

Les raisons pour lesquelles l'incidence des HPV est la plus élevée au niveau de l'oropharynx ne sont pas connues mais plusieurs théories sont évoquées :

- Les cryptes linguales et amygdaliennes contiennent, comme le col de l'utérus, de profondes invaginations de la muqueuse (appelées cryptes) connues pour favoriser la rétention de particules virales et la capture d'antigènes qui facilitent l'accès du virus aux cellules basales^[9,10,11].
- L'épithélium pavimenteux dérive dans les deux cas (Col/VADS) du même feuillet embryonnaire endodermique.
- La présence de cytokines produites par le tissu tonsillaire peut affecter la transcription des HPV et favoriser la transformation^[12].

L'HPV est également détecté à un degré significativement moindre dans la cavité buccale et le larynx. Il existe également dans plusieurs localisations autres que les VADS, il est à l'origine de tous les cancers du col de l'utérus, de 88 % des cancers anaux, 70 % des cancers vaginaux, 50 % des cancers du pénis et 43 % des cancers vulvaires à travers le monde^[13]. L'HPV 16 est le type le plus fréquemment retrouvé dans les cancers des VADS (68 à 87 % des cas selon les études^[13]). Cette fréquence croissante des cancers liés à l'HPV est le principal facteur du changement épidémiologique observé dans les cancers des VADS au cours de ces dernières quatre décennies.

En Algérie, jusqu'à ce jour, aucune statistique sur la prévalence des HPV dans les CVADS n'est réalisée. A l'hôpital DORBAN Annaba, dans une étude immunohistochimique P16 effectuée sur des biopsies de 17 femmes atteintes d'un cancer du larynx, 12 % des cas sont revenus P16 positive^[14].

Une autre étude publiée dans le bulletin du cancer en avril 2016, étudiant la prévalence de l'HPV dans une population de 85 cas de cancers de différentes localisations anatomiques (5 cancers de l'amygdale, 5 cancers du larynx, 39 cancers de la sphère ano-génitale, 36 cancers cutanés), effectuée à l'ouest algérien, n'a retrouvé aucun type d'HPV dans les dix cas de cancer des VADS, cette étude rapporte un taux d'HPV de 100 % dans les cancers du col avec prédominance de l'HPV16 (52 % des cas), 6 % dans les cancers cutanés, 33 % dans les cancers de l'anus et 33 % dans les cancers vulvaires^[15].

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 100 dossiers de patients ayant présenté un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, durant la période allant

de janvier 2015 à décembre 2016. Le bassin de la population est composé de 27 wilayas du pays.

Les critères d'inclusion dans la série sont :

- Tous les patients ayant une preuve anatomopathologique d'un carcinome épidermoïde.
- Le point de départ tumoral est l'amygdale, la base de la langue, la langue mobile, la lèvre, la gencive, la face interne de la joue, le voile, le palais, le plancher buccal, l'hypopharynx et le larynx.

Les critères d'exclusion de la série sont :

- Les cancers du nasopharynx, des cavités naso-sinu-siennes et des glandes salivaires.
- Toutes les variétés histopathologiques autres qu'un carcinome épidermoïde.

Une analyse immunohistochimique de détection de la protéine p16 est réalisée sur les biopsies des malades à l'aide de l'anticorps monoclonal de souris p16CINK4 (Laboratoire CINtec Technology Histology Kit clone E6H4) révélé par l'automate VANTANA d'anatomopathologie du Centre de Pierre et Marie Curie (Alger). La lecture est effectuée par deux pathologistes pour évaluer le marquage. Les échantillons marqués sont évalués selon un système de scoring de 1 à 4 :

Score 1 : moins de 25 % des cellules sont immunomarquées.

Score 2 : entre 25 % et 50 % d'immunomarquage.

Score 3 : entre 50 % et 75 % d'immunomarquage.

Score 4 : plus de 75 % des cellules sont immunomarquées.

Seuls les scores 4 étaient considérés comme P16 positive.

L'étude statistique est réalisée à l'aide d'un logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Le larynx est la localisation la plus fréquente de notre série (54 cas) suivi par la cavité buccale avec 38 cas et en dernier lieu l'hypopharynx avec 8 cas.

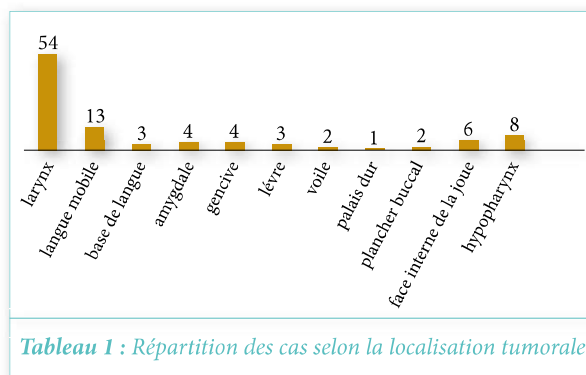


Tableau 1 : Répartition des cas selon la localisation tumorale

Tableau 2 : Répartition des cas selon le résultat de l'immunohistochimie P16

	IHC P16	
	positive	négative
Larynx	4 7,4 %	50 92,6 %
Langue mobile	2 15,4 %	11 84,6 %
Base de langue	1 33,3 %	2 66,7 %
Amygdale	4 100,0 %	0 0,0 %
Hypopharynx	1 12,5 %	7 87,5 %
Total	12	70

Tableau 3 : Répartition des cas selon l'âge au moment du diagnostic

	P16 positive	P16 négative
Moyenne d'âge	64,67 ans	61,78 ans
Ecart type	12,76 ans	13,16 ans
Age mini	33 ans	24 ans
Age max	80 ans	93 ans

L'immunohistochimie P16 était positive dans quatre cas de cancers amygdaliens, aucune positivité n'a été observée dans les localisations gingivales, vélares et jugales. La classe d'âge la plus représentée est celle de 61 à 80 ans, quel que soit le statut de l'immunohistochimie p16.

Tableau 4 : Répartition des cas selon le stade tumoral

Stade	I	II	III	IV
P16+	0 %	0 %	33,7 %	66,6 %
P16-	8,0 %	14,8 %	35,2 %	42,0 %

Les stades III et IV sont retrouvés chez 100 % des patients P16 positive et chez 77,20 % des patients P16 négative.

Tableau 5 : Répartition des cas selon le type du traitement reçu

Traitement	P16 positive	P16 négative
Chirurgie	16,17 %	34,10 %
Chir + RT	0 %	27,30 %
Chir + CRT	16,70 %	9,10 %
Chimio - RT	50 %	19,30 %
RT	8,30 %	6,70 %
Chimio	8,30 %	1,10 %

La chirurgie a été le traitement de choix dans le groupe P16 négative alors que la chimioradiothérapie est le protocole thérapeutique le plus utilisé chez les patients P16 positive.

Tableau 6 : Répartition des cas selon le taux de récurrences à un an

Récidive à un an	Locale	A distance
P16 +	0 %	8,30 %
P16 -	16,90 %	7,20 %

Le taux contrôle local à un an est meilleur dans le groupe P16 positive.

Discussion

La fréquence des cancers HPV positif est très variable selon le très grand nombre d'études épidémiologiques et expérimentales effectuées depuis plus de 20 ans, elle varie entre 10 à 100 % selon les différents articles examinés^[16,10]. Cette grande disparité est en relation avec la sensibilité et la spécificité des méthodes de détection utilisées, l'origine géographique et la différence d'exposition aux différents facteurs de risque. Dans notre étude, l'immunohistochimie P16 est revenue positive dans 12 % des cas. Cette technique indirecte de grande sensibilité et spécificité (10 % de faux positifs) peut se faire sur des prélèvements inclus en paraffine ou par un simple brosse tissulaire.

La prédominance oropharyngée des cancers HPV positif est prouvée par notre étude, toutes les localisations amygdaliennes ainsi que 33 % des localisations basilinguales sont P16 positive.

Sur le plan clinique, les tumeurs HPV positif présentent un T bas et un N avancé^[17] avec un stade tumoral avancé

III ou IV avec des métastases ganglionnaires généralement kystiques et à plusieurs niveaux, les stades III et IV représentent tous les cas P16 positive de la série.

La chimioradiothérapie est le traitement de choix chez nos patients P16 positive, elle a intéressé 50 % des malades. En effet, les cancers à localisation oropharyngée posent des problèmes majeurs, leurs exérèses mutilantes occasionnent des troubles fonctionnels importants entravant l'alimentation, la respiration et la phonation avec des conséquences esthétiques qui peuvent également être majeures, une chirurgie réparatrice est souvent nécessaire pour restituer la ou les fonctions altérées liées aux pertes de substances muqueuses, musculaires ou osseuses.

Sur le plan thérapeutique, la majorité des auteurs plaident en faveur d'un pronostic plus favorable chez les patients avec des carcinomes VADS HPV positif.

Dans une étude cas-témoins portant sur 89 cas de carcinomes des VADS^[11], aucun des patients HPV positif n'a présenté une récurrence alors que 31 % des tumeurs du groupe HPV négatif ont récidivé.

Conclusion

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) liés à l'HPV font l'objet d'actualité dans la littérature internationale. La présence d'ADN viral dans une tumeur et la mise en évidence des ARNm des oncoprotéines E6 et E7 confirment la causalité du virus dans la carcinogénèse, cependant ces moyens basés sur la technique PCR sont onéreux et non disponibles dans notre pays (sauf l'Institut Pasteur d'Algérie), la recherche de la protéine P16 par immunohistochimie est une technique anatomopathologique en vogue pour détecter les cancers HPV positif et assurer le suivi post-thérapeutique. Elle est relativement facile à réaliser en routine sur un échantillon tumoral inclus en paraffine ou à l'état frais, grâce à sa sensibilité et sa spécificité élevée; cette technique peut servir d'alternative aux moyens sus-cités.

Date de soumission

21 mai 2022.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. A. DIAKITE, K. DIABATE, L. James A. Tolba M. Himmich S. Dossou, H. Elkacemi, T. Kebdani, N. Benjaafar : Cancer du larynx: expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.085>.
2. CIUFFO, G. 1907. Innesto positive con filtrato di verrucavolgare.

Giornale Ital. Mal. Ven. Pelle 48: 12-17.

3. DELLA TORRE, G., PILOTTI, S., de Palo, G., Rilke, F., 1978. Viral particles in cervical condyloma tous lesions. *Tumori* 64, 549-553.
4. HILLS, E., LAVERTY, C.R., 1979. Electron microscope detection of papilloma virus particles in routine cervical smear. *Acta Cytol.* 23, 53-56.
5. SYRJANEN, K.J., PYRHONEN, S., Syrjänen, S.M., Lamberg, M.A., 1983. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br. J. Oral Surg.* 21, 147-153.
6. MILLER CS, JOHNSTONE BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:622-635.
7. WALTER J. KOSKINEN, Ren Wei CHEN, Ilmo LEIVO, Antti M`A-KITIE, Leif B`ACK, Risto KONTIO, Riitta SUURONEN, Christian LINDQVIST, Eeva AUVINEN1, Anco MOLIJN, Wim G. QUINT, Antti VAHERII and Leena-Maija AALTONEN PREVALENCE AND PHYSICAL STATUS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INSQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF THE HEAD AND NECK, *Int. J. Cancer*: 107, 401-406 (2003).
8. CATHERINE DE MARTEL, Martyn Plummer, Jerome Vignat and Silvia Franceschi Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, *Int. J. Cancer*: 141, 664-670 (2017).
9. PSYRRI A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Oncology* 2008; 5 : 24-31.
10. AIMEE R. KREIMER, GARY M. Clifford, Peter Boyle and Silvia Franceschi Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide : A Systematic Review DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551 Published February 2005.
11. RINGSTOM E, PETERS E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3187-92.
12. International Agency for Research on cancer. Mechanistic consideration in the molecular epidemiology of head and neck cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 40. Lyon: IARC; 2004. pp. 393-414.
13. ANNA R. GIULIANO, ALAN G. Nyitray, EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection journal international of cancer 2014 DOI: 10.1002/ijc.29082.
14. S. ZITOUNI, A. SAIDIA, N. Djerad, A. Farhi, A. Daoudi, A. Saidia Le cancer du larynx chez la femme SERVICE ORL. CHU ANNABA, Annaba, Algeria bulletin du cancer 214 ; 131-92, P <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2014.07.456>
15. AMIRA NAHET, lamia boublenza, hafida hassaine and al HPV DNA genotyping: A study of anogenital, head and neck and skin cancers in a population from west Algerian. HPV detection in different cancers from an Algerian population bulletin du cancer Vol103,5, May 2016, Pg 455-460 <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.02.016>.
16. PAUL M. WEINBERGER, Ziwei Yu, Bruce G. Haffty, Diane Kowalski, Malini Harigopal, Janet Brandsma, Clarence Sasaki, John Joe, Robert L. Camp, David L. Rimm, and Amanda Psyrrri Molecular Classification Identifies a Subset of Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancers With Favorable Prognosis: 10.1200/JCO.2004.00.3335.
17. HAFKAMP HC, MANNI JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122: 2656-64.