كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE

جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

HPV ET CARCINOMES EPIDERMOIDES OROPHARYNGES : REVUE SYSTEMATIQUE

Mémoire présenté par

Docteur LAAMARTI Hajar

Née le 28/01/1991 à Rabat

Mémoire Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : OTO-RHINO-LAGYNGOLOGIE

Sous la direction du Professeur OUATTASSI Naouar

Dr BEN MANSOUR NA[illegible]IB
Professeur Agrégé en ORL
et Chirurgie Cervico-faciale
CHU Hassan II - FES

Session 2024

Pr. Naouar OUATTASSI
Professeur Agrégé
ORL et Chirurgie
Cervico-faciale
CHU Hassan II - FES
INPE : 031296064

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE
جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

HPV ET CARCINOMES EPIDERMOIDES OROPHARYNGES : REVUE SYSTEMATIQUE

Mémoire présenté par

Docteur LAAMARTI Hajar

Née le 28/01/1991 à Rabat

Mémoire Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : OTO-RHINO-LAGYNGOLOGIE

Sous la direction du Professeur OUATTASSI Naouar

Session 2024

REMERCIEMENTS

A Notre Maitre et Chef de Service

Monsieur le Professeur EL AMINE EL ALAMI MOHAMED NOUREDDINE

Sachez cher Maitre, que ce fut un véritable honneur de travailler sous votre direction. Vous avez plus que contribué à mon choix de cette vaste et belle spécialité qu'est l'ORL et la chirurgie cervico-faciale. Vous m'avez à multiples reprises appris l'importance du savoir-faire mais aussi et surtout, du savoir-être. Votre bienveillance et votre attachement à la transmission du savoir sont pour moi un exemple à suivre.

A mes Maitres

Monsieur le Professeur OUDIDI Abdellatif

Merci pour vos enseignements et pour le partage continu de votre riche expérience. Votre talent chirurgical, votre vision transdisciplinaire et votre accessibilité en toute circonstance m'ont permis de progresser à vos côtés durant les cinq dernières années. Merci pour vos conseils et vos nombreux encouragements. Vous êtes notre modèle à tous.

Monsieur le Professeur ZAKI Zouheir

Merci pour votre enseignement tant humain que scientifique. Merci pour votre confiance et votre bienveillance, vous nous avez guidés avec une implication sans limite et une compréhension sans bornes.

Monsieur le Professeur BENMANSOUR Najib

Pour m'avoir transmis votre passion pour l'ORL généralement et la carcinologie ORL spécifiquement. Votre dévouement aussi bien auprès des patients que de votre équipe est pour moi un modèle à suivre.

Monsieur le Professeur RIDAL Mohamed

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger lors de ma soutenance de thèse il y a de cela des années, pour vos conseils, votre temps, votre disponibilité à toute épreuve, votre rigueur médicale et la bienveillance sans limite dont vous faites preuve avec vos patients, surtout ceux malentendants. Travailler auprès de vous a été l'honneur de toute une vie.

Madame le Professeur KAMAL Dounia

Qu'il me soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler ma profonde gratitude. Je vous resterai à jamais reconnaissante, sincèrement respectueuse et toujours disciple dévouée.

Et à Madame le Professeur OUATTASSI Naouar

Vous m'avez accueilli avec enthousiasme et soutenu avec ferveur dès mes premiers balbutiements au service. Vous êtes un modèle pour toutes et tous, par vos connaissances et votre rigueur, votre disponibilité, votre écoute et votre soutien bienveillant. Merci d'avoir accepté d'encadrer mon mémoire de fin de spécialité. Votre approche de la cancérologie ORL autorise le chirurgien à avouer son humanité sans renoncer à sa technicité. Je ne saurai vous exprimer correctement l'étendue de la gratitude que je vous porte.

Et enfin, à l'ensemble des équipes médicales, paramédicales et administratives du service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès.

PLAN

PLAN **1**
LISTE DES ABREVIATIONS **6**
LISTE DES FIGURES **8**
LISTE DES TABLEAUX **9**
I. INTRODUCTION : **10**
II. RAPPELS **12**
1. Généralités 12
2. Anatomie de l'oropharynx 12
2.1. Paroi latérale : 14
2.1.1. Amygdale ou tonsille palatine 14
2.1.2. Fosse amygdalienne 15
2.2. Paroi antérieure 16
2.3. Paroi supérieure 16
2.4. Paroi inférieure 16
2.5. Rapports de l'oropharynx 16
2.6. Drainage lymphatique 17
3. Histologie de l'oropharynx 18
3.1. Muqueuse 18
3.2. Fascia pharyngo-basilaire 18
3.3. Les muscles 18
3.4. Le fascia péripharyngien 19
3.5. Particularités histologique des cryptes 19
4. Anatomo-pathologie : Le carcinome épidermoïde 20
4.1. Carcinome épidermoïde plus ou moins différencié 20
4.2. Carcinome verruqueux 21
4.3. Carcinome épidermoïde basaloïde 21
4.4. Carcinome épidermoïde papillaire 21
4.5. Carcinome épidermoïde adénosquameux 22
4.6. Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes 22

III. MATERIELS ET METHODES 23
1. Devis de l'étude et critères d'admissibilité 23
2. Stratégie de recherche d'articles : 23
3. Sélection des articles et extraction des données: 24
IV. RESULTATS : 25
V. DISCUSSION 26
1. MICROBIOLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE : 26
1.1. Virologie : 26
1.2. Techniques de détection de l'HPV : 29
1.2.1. Les principes de biologie moléculaires appliqués à la détection de l'HPV : 29
1.2.2. Les tests d'amplification du signal 31
a. Tests de détection dits en « agrégats » ou en « cocktail » : 31
b. Techniques de génotypage des papillomavirus humains. 35
b.1. PCR et révélation par hybridation inverse : 37
b.2. PCR et puces ADN 38
b.3. Technologie LUMINEX 39
1.2.3. Quantification de l'ADN HPV 40
a. Dosage des ARNm E6/E7 : 41
b. NucliSENS Easy Q® HPV (Biomérieux) 41
c. Aptima® HPV Assay (GenProbe/Hologic) 42
2. Pathogénie et histoire naturelle : 44
3. Epidémiologie et facteurs de risque 48
3.1. Données statistiques dans le monde et au Maroc 48
a. Dans le monde : 48
b. Au Maroc 51
3.2. Observations épidémiologiques 53
3.2.1. Particularités épidémiologiques des cancers des VADS chez les non-fumeurs non buveurs. 53
3.2.2. CE des VADS liés au Human Papilloma Virus 54

3.2.3. Observations épidémiologiques liées à d'autres localisations ORL du CE 56
a. CE de la langue du sujet jeune 56
b. CE de la cavité orale du sujet âgé 58
3.3. Facteurs de risque 61
3.3.1. Actualités des agents cancérigènes 61
3.3.2. Particularités épidémiologiques des agents cancérogènes 62
3.3.3. Autres facteurs de risque potentiels 66
a. Conditions prédisposantes : 66
b. Facteurs de risques environnementaux : 69
c. Expositions professionnelles : 70
4. Diagnostic des CE oropharyngés HPV induits 72
4.1. Plans clinique, radiologique et histologique : 72
4.2. Biologie moléculaire et phénotype : 75
4.2.1. Détection des marqueurs virologiques directs et indirects 75
4.2.2. A la recherche des biomarqueurs 77
4.3. Classification TNM 77
4.3.1. Généralités : 77
4.3.2. Limites de la classification TNM : 79
4.3.3. Problématique soulevée par classification TNM précédemment dédiée aux cancers de l'oropharynx (COP) (7ème édition) 80
4.3.4. 8ème édition de la classification TNM des carcinomes de l'oropharynx (COP) : 80
a. cTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits : 83
b. pTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits : 84
5. Actualités du traitement 85
5.1. Chirurgie : 85
5.2. Chimiotherapie 86
5.3. Radiotherapie 86
5.4. Désescalade des drogues associée a la radiothérapie : 87

5.5. Désescalade de la dose de radiothérapie : 90

a. Réduction de la dose de radiothérapie après chimiothérapie d'induction : 90

b. Réduction de la dose de radiothérapie dans le cadre d'une chimioradiothérapie concomitante 96

b.1. Désescalade de dose sur les volumes tumoraux dits « à haut risque » 98

b.2. Désescalade de dose sur les volumes tumoraux dits « à bas risque» ou « prophylactiques » 98

c. Réduction de la dose de radiothérapie en situation post opératoire : 100

5.6. Désescalade des volumes ciblés : 103

a. Épargne du cou controlatéral 103

b. Épargne sélective d'aires ganglionnaires : 105

5.7. Thérapies ciblées 107

6. Pronostic 110

7. Prévention 112

7.1. Vaccination préventive : 112

7.2. Vaccination thérapeutique : 114

8. Perspectives 115

CONCLUSION 123

RESUME 125

REFERENCES 128

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP : adénopathie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BDL : base de langue

CE : carcinome épidermoïde

CEOP : carcinome épidermoïde oropharyngé

COP : carcinome oropharyngé

EGFR : Epidermal Growth Factor

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

HPV : Human Papilloma Virus

HPV- : statut HPV négatif

HPV+ : statut HPV positif

HR : haut risque

IASLC : The International Association for the Study of Lung Cancer

ICD : International Classification of Disease for Oncology

ICON-S : International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging

IHC : immunohistochimie

ISH : in-situ hybridation (hybridation in situ)

IST : infection sexuellement transmissible

LR HPV : Low Risk Human Papilloma Virus

NCDB : National Cancer DataBase

OS : overall survival, survie globale

p16 : p16INK4A

PA : paquet-année

PFS : progression-free survival, survie sans progression

SAG : sillon amygdalo-glosse

UICC : Union for International Cancer Control

VADS : voies aero-digestives supérieures

LISTE DES FIGURES

Figure 1. schéma anatomique précisant (a) à gauche, les limites et constituants de l'oropharynx et (b) à droite : projection et projection et rapports de l'oropharynx 13

Figure 2. à droite : Représentation schématique du génome d'HPV 16. E : région précoce E (early) ; L : région tardive L (late) ; LCR : long control region. A gauche : représentation schématique du génome du HPV montrant la disposition de l'E précoce ou non des gènes de structure, les gènes de capside (L1 et L2) et la région régulatrice en amont (Upstream Regulatory Region ou URR) 29

Figure 3. Principe du génotypage par technique LUMINEX 40

Figure 4. Histoire naturelle des CEOP HPV-induits 45

Figure 5. Taux d'incidence standardisée en fonction de l'âge / 100.000 habitants, tous sexe confondu. Données de 2022 50

Figure 6. Taux d'incidence standardisée en fonction de l'âge / 100.000 habitants, tous sexe confondu. Données de 2022/ continent africain. 51

Figure 7. Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée (EDI =5) par rapport à la catégorie la plus favorisée (EDI=1) dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – hommes. 68

Figure 8. Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée (EDI =5) par rapport à la catégorie la plus favorisée (EDI=1) dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – femmes 69

Figure 9. Résumé des connaissances épidémiologiques actuelles concernant les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS)..... 71

Figure 10. Modèle de l'oncogenèse des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Adapté de Smeets et al 77

Figure 11. Démontre le mode d'action des molécules inhibitrices des voies d'oncogenèse thérapeutiques (Voies cellulaires affectées par les oncoprotéines virales E6 et E7, et petites molécules inhibitrices pouvant interférer) 108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Types d'HPV et pouvoir oncogène 27
Tableau 2. Tests montrant les principaux tests de détection d'ADN de l'HPV selon la méthode dite « en cocktails » ou « en agrégats » 34
Tableau 3. Représentant les principaux tests de génotypage disponibles 36
Tableau 4. Principaux tests de détection des ARNm 43
Tableau 5. Les incidences des cancers du pharynx par sexe pour la période 2013-2017 (Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca) 52
Tableau 6. Principales caractéristiques des patients non-fumeurs/non-buveurs présentant un CE des VADS 60
Tableau 7. Agents cancérogènes reconnus par le CIRC pour les CE des VADS 61
Tableau 8. Classification des sérotypes de l'HPV selon leur niveau de cancérogénité établi par le CIRC [40] 66
Tableau 9. Principales caractéristiques des patients HPV positifs et HPV négatifs ... 74
Tableau 10. 8ème classification TNM des cancers de l'oropharynx p16+ 82
Tableau 11. Groupes pronostiques selon la 8ème TNM pour les COP p16+ 83
Tableau 12. Essais évaluant la substitution du cisplatine par du cétuximab 88
Tableau 13. Essais étudiant la réduction de la dose de radiothérapie après chimiothérapie d'induction chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par les HPV 92
Tableau 14. Essais étudiant une réduction de dose de radiothérapie, lors d'une chimioradiothérapie concomitante réalisée chez des patients porteurs d'un cancer de l'oropharynx HPV+ 97
Tableau 15. Essais étudiant la réduction de la dose de radiothérapie en situation post opératoire chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par les HPV. 101
Tableau 16. Études évaluant l'épargne sélective des aires ganglionnaires. 106
Tableau 17. Vaccination anti-HPV : les recommandations de l'OMS et des Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention ou CDC) et du Comité consultatif sur les pratiques de vaccination (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) 117
Tableau 18. Population ciblée en fonction des régions 121
Tableau 19. estimation des taux de couverture vaccinale contre l'HPV à atteindre 2022-2025 122

I. INTRODUCTION :

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont fréquents, représentant la sixième plus forte incidence toutes localisations confondues dans le monde. Ils sont constitués par des carcinomes épidermoïdes dans 95% des cas et sont habituellement associés à une intoxication alcoolo-tabagique. Le pronostic de ces carcinomes reste sombre, dominé par le risque d'échec locorégional dans les stades avancés (III, IVa).

Ces dernières années, de nombreuses études ont montré qu'environ 25% des carcinomes de l'oropharynx étaient associés aux papillomavirus humains (HPV) oncogènes ou à haut risque oncogène (HR) dont le rôle dans le cancer du col de l'utérus est déjà largement établi. En effet, HPV 16 est le génotype impliqué dans environ 90 % des cas des carcinomes de l'oropharynx associés aux HPV-HR alors qu'il ne représente que 50 % des génotypes responsables du carcinome du col de l'utérus.

Alors que l'incidence des carcinomes épidermoïdes associés à une intoxication alcoolo-tabagique tend à diminuer ou à se stabiliser dans les pays occidentaux, celle des cancers de l'oropharynx associés aux HPV augmente régulièrement conduisant même certains auteurs à parler « d'épidémie ». Ainsi, les études sur registres effectuées aux États-Unis et en Scandinavie ont montré une augmentation de la fréquence des cancers de l'oropharynx (COP) avec une progression de 2,1 à 3,9 % par an entre 1973 et 2001 mais une diminution des cancers de l'hypopharynx et du larynx.

Il a également été remarqué une proportion semblant en augmentation de patients atteints de carcinomes épidermoïdes, ne présentant aucun antécédent significatif de tabagisme ou de consommation d'alcool, ni d'autres

facteurs de risque plus ou moins rares. Plusieurs études ont signalé une prédilection pour les cancers de la cavité orale chez les femmes jeunes ou âgées, ainsi qu'une prédilection pour les tumeurs oropharyngées chez les hommes d'âge moyen sans antécédent alcoolotabagiques.

À l'heure actuelle, le cancer de l'oropharynx induit par les HPV peut être considéré comme une maladie distincte principalement en raison de sa localisation anatomique et de son étiologie virale. Son traitement optimal n'est pas encore bien défini. En effet, le cancer de l'oropharynx induit par les HPV est radiosensible et les patients sont généralement en situation de bonne réponse et de longue survie. C'est ainsi qu'au fil des ans, l'intérêt scientifique s'est déplacé vers de nouvelles stratégies pour potentiellement améliorer les résultats fonctionnels. La désescalade thérapeutique pour les cancers localisés et évolués induits par les HPV, bien que conceptuellement intéressante et prometteuse dans des essais de phase II, n'a pas encore un niveau de preuve suffisant pour être proposée en pratique clinique. De nouvelles données sont attendues prochainement, avec les résultats d'études de phase III randomisées versus traitement standard qui permettront de tirer des conclusions. La désescalade mérite de continuer à faire l'objet d'un examen minutieux afin de trouver le juste équilibre entre guérison et toxicité dans l'intérêt d'une population croissante de patients.

Toute modification de prise en charge de ces patients ne peut être faite que sur la base de données scientifiques solides. L'objectif de ce travail est de rapporter les avancées épidémiologiques, microbiologiques et thérapeutiques concernant le carcinome épidermoïde de l'oropharynx.

II. RAPPELS

1. Généralités

Le carcinome épidermoïde (CE) est la tumeur maligne la plus fréquente des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), représentant environ 95% des cas.

Dans ce travail, nous nous limiterons aux CE oropharyngés (oropharyngeal squamous celle carcinoma : OSCC) qui peut affecter : la base de langue, les amygdales (linguales et palatines), le palais mou, la paroi pharyngée postérieure ou la luette. Ce regroupement permet de s'affranchir des difficultés parfois rencontrées pour localiser avec précision le point de départ de certains cancers, compte tenu de la proximité des différents organes de cette région, même si cela aboutit à placer sur le même plan des cancers dont l'évolution carcinologique peut être assez différente.

2. Anatomie de l'oropharynx :

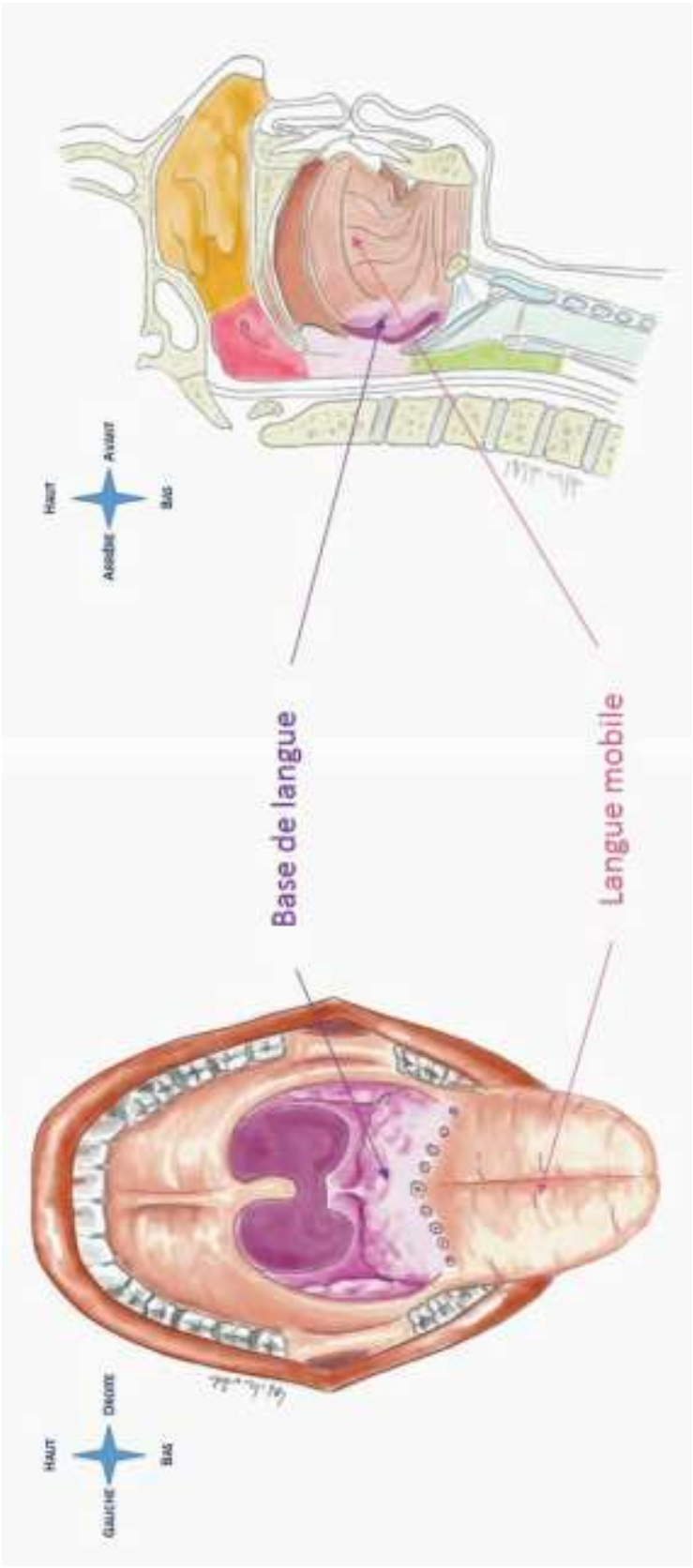

Figure 1. schéma anatomique précisant (a) à gauche, les limites et constituants de l'oropharynx et (b) à droite : projection et projection et rapports de l'oropharynx

L'oropharynx est situé en arrière de la cavité buccale, constitué en haut par la face antéro-inférieure du voile du palais qui délimite en arrière l'ostium intrapharyngien, latéralement par les loges amygdaliennes, en avant par l'isthme du gosier (piliers du voile) et la base de langue, en arrière par la paroi postérieure du pharynx et, en bas, par le plan horizontal passant par le bord supérieur de l'épiglotte et le corps de l'os hyoïde. Sa surface moyenne va de 544 à 664 mm^2. Les parois latérale et antérieure sont les plus touchées par le CE et méritent une étude anatomique plus détaillée.

2.1. Paroi latérale :

Représentées par les loges amygdaliennes (ou fosses tonsillaires), dépressions comprises entre les deux arcs palatins. Elles contiennent à leur partie supérieure l'amygdale (ou tonsille palatine) qui surplombe le fond du sillon glosso-amygdalien.

2.1.1. Amygdale ou tonsille palatine :

Elle a grossièrement la forme d'une amande à grand axe quasi vertical dont les dimensions moyennes sont de 1,5 cm dans le sens antéropostérieur, 2 cm de hauteur et 1 cm d'épaisseur. C'est une formation lymphoïde bilatérale qui constitue l'élément le plus volumineux de l'anneau de Waldeyer et occupe la moitié supérieure de la loge amygdalienne. Elle est composée :

- D'une face lisse, la capsule amygdalienne, rattachée à la paroi pharyngée par du tissu conjonctif lâche mais bien vascularisé permettant un clivage chirurgical aisé.
- D'une face médiale, directement accessible à l'inspection, irrégulière, convexe, parcourue par des cryptes.

- D'un pôle supérieur effilé et laissé libre à la partie supérieure de la fosse amygdalienne.
- D'un pôle inférieur renflé restant à 2 cm au-dessus du pli glosso-épiglottique latéral.

2.1.2. Fosse amygdalienne :

Limitée par l'arc palatopharyngien (pilier postérieur) en arrière. Elle réalise une dépression ovalaire à grand axe vertical et mesure environ 4 cm de hauteur.

Sa paroi inférieure est constituée par le sillon amygdaloglosse, oblique en bas, en arrière et médialement, limitée en avant par le pied de l'arc palatoglosse (pilier antérieur), médialement et d'avant en arrière par le bord latéral de la base de la langue, le pli glosso-épiglottique latéral et, en arrière, par le pli pharyngo-épiglottique tendu entre la paroi pharyngée latérale, au-dessous et en avant de l'arc palatopharyngien et du bord latéral de l'épiglotte.

Le pli pharyngo-épiglottique correspond au relief muqueux formé par le faisceau épiglottique du muscle stylopharyngien. Le sommet est caractérisé par la jonction des deux arcs pharyngiens qui dessine une ogive émoussée par un repli muqueux, le pli semi-lunaire qui peut se poursuivre en avant avec le pli triangulaire. Ainsi se trouve délimitée la fossette sus-amygdalienne, vestige embryonnaire de la seconde fente branchiale dont le développement est très variable [9].

Ses parois sont constituées par trois plans, de dedans en dehors : le fascia pharyngo-basilaire, la musculature pharyngienne, constituée par les muscles constricteurs supérieur et moyen, le stylopharyngien et le styloglosse, et le fascia péripharyngien.

2.2. Paroi antérieure :

Comprend à sa partie supérieure l'isthme du gosier et, à sa partie inférieure, la portion pharyngienne de la base de langue, en arrière du V lingual dont la muqueuse est soulevée par la tonsille linguale. La base de langue est par ailleurs siège des amygdales linguales et appartient à l'oropharynx. Le dos de la langue se prolonge sur la ligne médiane par la face antérieure de l'épiglotte dont elle est séparée par un sillon transversal croisé par trois replis glosso-épiglottiques, l'un médian et deux latéraux, créant ainsi les deux vallécules épiglottiques. La base de langue est siège des amygdales linguales et joue un rôle dans la déglutition, l'élocution…

2.3. Paroi supérieure :

Plan virtuel se prolongeant en arrière du palais dur et correspond à la face antérieure du voile du palais lors de la déglutition.

2.4. Paroi inférieure :

Plan horizontal passant par le bord supérieur de l'épiglotte et le corps de l'os hyoïde

2.5. Rapports de l'oropharynx :

En arrière, la paroi postérieure de l'oropharynx répond à la troisième vertèbre cervicale par l'intermédiaire des muscles pré-vertébraux tapissés de la lame prévertébrale du fascia cervical. En avant, l'oropharynx s'ouvre sur la cavité buccale et son contenu. Les rapports les plus importants sont latéraux avec les espaces latéropharyngés bien étudiés grâce à l'imagerie moderne (tomodensitométrie [TDM] et imagerie par résonance magnétique [IRM]) qui autorisent des abords chirurgicaux nouveaux (robotisés) depuis l'étage rhinopharyngé jusqu'à la base de l'oropharynx.

L'espace latéropharyngé est divisé en espaces pré- et rétrostylien par le diaphragme stylien constitué d'un ensemble musculo-ligamentaire relié entre eux par des formations fibreuses. Le diaphragme stylien s'étend de la paroi latérale du pharynx à la face médiale du muscle sterno-cléido-mastoïdien et engaine de dedans en dehors les muscles stylopharyngien, styloglosse, stylohyoïdien et le ventre postérieur du digastrique. Il constitue l'aileron latéral du pharynx qui est renforcé par le ligament stylohyoïdien et le ligament stylomandibulaire.

L'espace préstylien est subdivisé par le fascia interptérygoïdien renforcé par les ligaments ptérygoépineux, sphénomandibulaires et tympanomandibulaires en deux loges : la loge parotidienne en dehors et en arrière, l'espace ptérygopharyngien en dedans et en avant.

Dans l'espace rétrostylien, les rapports essentiels sont vasculonerveux (IX, X et XII), l'artère carotide interne étant l'élément le plus médial.

2.6. Drainage lymphatique

Le drainage de l'amygdale palatine et de la base de la langue est dirigé principalement vers les ganglions lymphatiques de niveau II et dans une moindre mesure, vers les ganglions rétropharyngés et de niveau III.

Le drainage de la paroi pharyngée postérieure est dirigé vers les ganglions lymphatiques rétropharyngés.

Les niveaux I, IV et V peuvent aussi être concernés.

La base de la langue présente souvent un drainage lymphatique bilatéral.

3. Histologie de l'oropharynx :

La paroi oropharyngée est constituée, en allant de la surface interne à l'externe, par une muqueuse, le fascia pharyngo-basilaire, une couche musculaire et le fascia pharyngien.

3.1. Muqueuse :

Elle est de type aéro-digestif: malpighien pavimenteux stratifié. Le chorion contient des éléments glandulaires de type salivaire et des éléments lymphoïdes, surtout au niveau des amygdales pharyngées et palatines.

L'ensemble de ces éléments constitue le cercle lymphoïde de Waldeyer qui joue un rôle important dans la défense immunitaire, vu sa disposition au niveau de l'entrée des voies VADS.

3.2. Fascia pharyngo-basilaire :

Le fascia pharyngo-basilaire tapisse la face profonde des muscles de l'oropharynx et vient former son squelette fibreux. Il permet de maintenir ouvert l'axe aéro-digestif. Il s'épaissit en regard de la tonsille palatine, où il forme la capsule de la tonsille.

Il se fixe en haut sur la base du crâne selon une ligne d'insertion complexe.

Il se prolonge en bas avec la sous muqueuse œsophagienne.

3.3. Les muscles :

Au niveau de l'oropharynx, on distingue :

- Le muscle constricteur supérieur : se fixe sur l'hamulus ptérygoïdien, le raphé ptérygomandibulaire, la ligne mylo-hyoïdienne de la mandibule, et le bord de la langue. Sa contraction provoque la

formation d'un bourrelet muqueux dans la déglutition, isolant ainsi le naso-pharynx.

- Le muscle constricteur moyen : naît sur la petite corne de l'os hyoïde et du ligament stylo-hyoïdien, et la grande corne de l'os hyoïde.

Les muscles constricteurs sont des muscles pairs qui ont comme action principale, le rétrécissement de la cavité oropharyngée.

- Le muscle stylo-pharyngien : naît de la face médiale du processus styloïde. Il se termine sur le fascia pharyngo-basilaire, l'épiglotte et le cartilage thyroïde. C'est un élévateur du pharynx et du larynx.
- Le muscle styloglosse : il se détache de la partie antéro-latérale de la pointe du processus styloïde de l'os temporal et du ligament stylo-mandibulaire. Il provoque l'élargissement et le déplacement en haut et en arrière de la langue.

3.4. Le fascia péripharyngien :

Le fascia péri-pharyngien recouvre les faces latérales et postérieures des muscles constricteurs, il se confond en avant avec le fascia bucco-pharyngien et s'unit en haut au fascia pharyngo-basilaire, avec lequel il s'attache à la base du crâne. Il Forme le plan de glissement sur l'aponévrose prévertébrale.

3.5. Particularités histologique des cryptes :

Les jonction cellulaires lâches présentes à ce niveau permettent et facilitent la diapédèse des leucocytes, ce qui explique l'extension locale rapide des tumeurs malignes localisées à ce niveau-là.

4. Anatomo-pathologie : Le carcinome épidermoïde

Un carcinome épidermoïde est une tumeur solide maligne développée aux dépens d'un épithélium malpighien. Plusieurs différenciations histologiques sont décrites, avec des agressivités et des évolutivités sensiblement différentes :

4.1. Carcinome épidermoïde plus ou moins différencié :

Il s'agit d'un carcinome à différenciation squameuse avec des cellules tumorales pouvant synthétiser de la kératine. Son grade diffère en lésion bien, ou modérément ou peu différenciée en fonction du degré de maturation des cellules tumorales.

- Les CE bien différenciés se rapprochent dans leur organisation architecturale d'un épithélium malpighien normal, semblant présenter un gradient de différenciation. En périphérie des massifs se trouve une couche de cellules ressemblant à des cellules basales. Au centre, on retrouve des cellules hyper-kératinisées regroupées en amas appelés globes cornés. Ces cellules ont un noyau pycnotique et un cytoplasme très acidophile, très caractéristiques.
- Les tumeurs moyennement différenciées présentent un pléomorphisme nucléaire et une activité mitotique avec des mitoses anormales, et il y a en principe une moindre kératinisation.
- Dans les carcinomes peu différenciés, les cellules immatures polygonales et basophiles dominent, avec de nombreuses mitoses typiques et atypiques et ne présentent pas de kératinisation.

La plupart des carcinomes épidermoïdes sont modérément différenciés. Par ailleurs, le grade histologique en fonction de la différenciation est de faible valeur pronostique par rapport au degré d'invasion local tumoral.

Des variants des carcinomes épidermoïdes bien et peu différenciés représentent 5 à 10 % des cas de CE oropharyngés.

4.2. Carcinome verruqueux :

Il s'agit histologiquement d'une prolifération épithéliale de cellules homogènes sans mitoses ni dysplasie, avec une importante kératinisation de surface, et de larges prolongements qui vont s'infiltrer en profondeur dans la sous muqueuse. Cette tumeur est caractérisée par une extension locale lente, et par l'excellent pronostic de ses formes pures qui ne donnent pas de métastases. Les formes mixtes doivent en revanche être traitées comme des carcinomes épidermoïdes.

4.3. Carcinome épidermoïde basaloïde :

Cette tumeur présente deux composantes, à la fois basaloïde et épithéliale. Les cellules basaloïdes sont petites, avec des noyaux hyperchromatiques sans nucléoles et un cytoplasme clair. Elles sont resserrées, organisées de façon lobulaire, avec parfois des palissades périphériques. Une nécrose est fréquente. A ces cellules est associé une composante épidermoïde qui peut être soit in situ soit invasive. Ces tumeurs sont agressives et rapidement progressives, associées à un mauvais pronostic car en principe leur stade est déjà avancé au moment du diagnostic.

4.4. Carcinome épidermoïde papillaire :

Cette tumeur se caractérise par une organisation papillaire des cellules. En principe, il y a peu de kératinisation et des plages de nécrose ou

d'hémorragie sont fréquemment observées. L'invasion stromale consiste en des nids de cellules tumorales entourées d'une inflammation lymphoplasmatique à l'interface tumeur-stroma. Ces tumeurs sont en principe de meilleur pronostic que les carcinomes épidermoïdes, bien que les données divergent sur ce point.

4.5. Carcinome épidermoïde adénosquameux :

Le carcinome adénosquameux associe deux contingents, épidermoïde et adénocarcinomateux, qui doivent être identifiés avec certitude morphologiquement ou par leur profil immuno-histochimique.

4.6. Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes :

Il présente une composante mésenchymateuse qui forme en principe la majeure partie de la tumeur et peut revêtir différents aspects, associée à une composante épithéliale in situ ou invasive. Sa survenue est favorisée par une irradiation antérieure, ce qui rend son pronostic réservé, ce dernier étant variable en fonction du grade et de la localisation tumorale.

III. MATERIELS ET METHODES :

1. Devis de l'étude et critères d'admissibilité

Cette revue systématique est présentée conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting records for Systematic Reviews and Meta-Analyses), qui guident la lecture et la rédaction des revues systématiques et des méta-analyses.

Les autres types de cancers de l'oropharynx et ceux non HPV-induits, ainsi que les cancers des VADS autres que le CEOP, ont été exclus.

En lien direct avec l'objectif de cette revue systématique, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis avant le début de la recension des écrits

- L'article doit être en français ou en anglais
- L'article doit concerner des êtres humains
- Parues entre le 01/01/2010 et le 01/02/2024

La recherche a été réalisée en février 2024

2. Stratégie de recherche d'articles :

Une recherche systématique a été réalisée en anglais ainsi qu'en français à travers les bases de données PubMed, Web of Science, SCOPUS et Medline a été effectué entre le 01.02.2024 10.02.2024 afin de recenser tous les articles ajoutés depuis le 01/01/2010 jusqu'au 01/02/2024. Cette recherche a porté sur les titres, les résumés et les mots-clés des articles. Les termes de recherche ont été sélectionnés à partir des descripteurs médicaux (Medical Subject Headings ouMeSH) de la US National Library of Medicine.

L'équation de mots-clés suivante a été utilisée :

En anglais : (((((oropharyngeal squamous cell carcinoma[MeSH]) AND (HPV induced[MeSH])) OR (OPSCC[MeSH])) OR (OPSCC HPV+[MeSH])) NOT (Head and neck squamous cell carcinoma[MeSH])) NOT (HNSCC[MeSH])
En Français : (((((carcinome épidermoïde de l'oropharynx[MeSH]) AND (HPV induit[MeSH])) OR (CEOP[MeSH])) OR (CEOP HPV+[MeSH])) NOT (carcinome épidermoïde des VADS[MeSH])) NOT (CEVADS[MeSH])

3. Sélection des articles et extraction des données:

Les articles ont été saisis dans le logiciel Mendeley Reference Manager. La recherche préliminaire a permis d'obtenir une liste initiale. Une première sélection des articles a été réalisée sur la base des titres et résumés à l'aide d'une grille de sélection construite à cet effet ce qui a permis de supprimer les doublons. Les articles traitant le CEOP HPV-induit ont été considérés comme pertinents. Pour chacun des articles retenus, une nouvelle vérification des critères d'inclusion a été réalisée à ce stade.

IV. RESULTATS :

Les recherches effectuées dans les bases de données ont recensé 3 755 articles pertinents. Après le retrait de 865 doublons, 2 890 articles ont été conservés. Une « recherche de citations » a permis d'en ajouter 12 autres.

Après l'examen des titres et des résumés, 162 articles ont été retenus pour une analyse complète du texte. De ces articles, 78 ne satisfaisaient pas aux critères d'inclusion et ont donc été exclus, et 8 étaient des résumés de conférence. C'est donc au total 76 études répondant aux critères d'admissibilité qui constituent le corpus de la présente revue.

V. DISCUSSION

1. MICROBIOLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE :

1.1. Virologie :

Les papillomavirus humains (HPV), virus à ADN double brin, sont à l'origine de nombreuses pathologies cutanéomuqueuses, bénignes ou malignes, allant des plus communes telles que les verrues vulgaires à des néoplasies touchant les voies aérodigestives supérieures et la sphère anogénitale. Actuellement, plus de 200 génotypes de HPV sont identifiés et sont séparés en trois classes principales selon leur tropisme :

- Les HPV à tropisme cutané appartenant essentiellement au genre beta-papillomavirus.
- Les HPV à tropisme muqueux appartenant au genre alphapapillomavirus.
- Les HPV à tropisme mixte.

Au sein des HPV à tropisme muqueux, on distingue, en fonction de leur pouvoir oncogénique, les génotypes dits à « haut risque » possédant des propriétés de carcinogenèse, et des génotypes de « bas risque » qui ne sont généralement pas impliqués dans le processus cancéreux.

Tableau 1. Types d'HPV et pouvoir oncogène

Groupes	Genotypes HPV	Commentaires
Alpha HPV		
1	16	Pouvoir carcinogène le plus élevé
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Carcinogènes reconnus
2A	68	Carcinogène probable
2B	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Carcinogènes possibles
3	6, 11	
Beta HPV		
2B	5, 8	Preuves limitées
3	Autres types Beta et Gamma	

Adapté de Bouvard [4].

La détection des HPV n'a d'intérêt que pour les pathologies à risque d'évolution maligne pour lesquelles le virus détecté doit alors être typé. Le génome des HPV est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire d'environ 8000 paires de bases (pb), circulaire, enroulée. L'organisation de l'information génétique est compacte : un seul des brins est codant, mais les trois régions principales de lecture sont utilisées :

- ➔ La région E (early) ou région « précoce » : code pour huit protéines non structurales, à savoir :
  - E1 : protéine responsable de la réplication de l'ADN viral
  - E2 : localisation nucléaire : protéine responsable de l'activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1, et de la répression de la transcription d'E6 et E7. Localisation cytoplasmique : protéine responsable d'une induction d'apoptose et d'instabilités génomiques.
  - E3 : cette protéine n'a pas de fonction connue,
  - E4 : protéine responsable de la maturation des virions ; elle facilite l'encapsidation du génome.

- E5 : protéine responsable de la stimulation de la prolifération cellulaire.
- E6 : protéine oncogène favorisant la dégradation de la protéine p53 par le protéasome.
- E7 : protéine oncogène favorisant la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome (pRb).
- E8 : cette protéine n'a pas de fonction connue.

➔ La région L (late) : elle code pour les protéines de la capside L1 (protéine majeure) et L2 (protéine mineure). Le développement des vaccins prophylactiques anti-HPV repose sur la propriété que la protéine L1 possède à s'autoassembler en pseudo particules virales ou virus-like particles (VLP). Ces VLP, ayant une morphologie voisine de celle du HPV, sont dépourvues de matériel génétique, sont non oncogènes mais très immunogènes lorsqu'elles sont associées à un adjuvant adéquat.

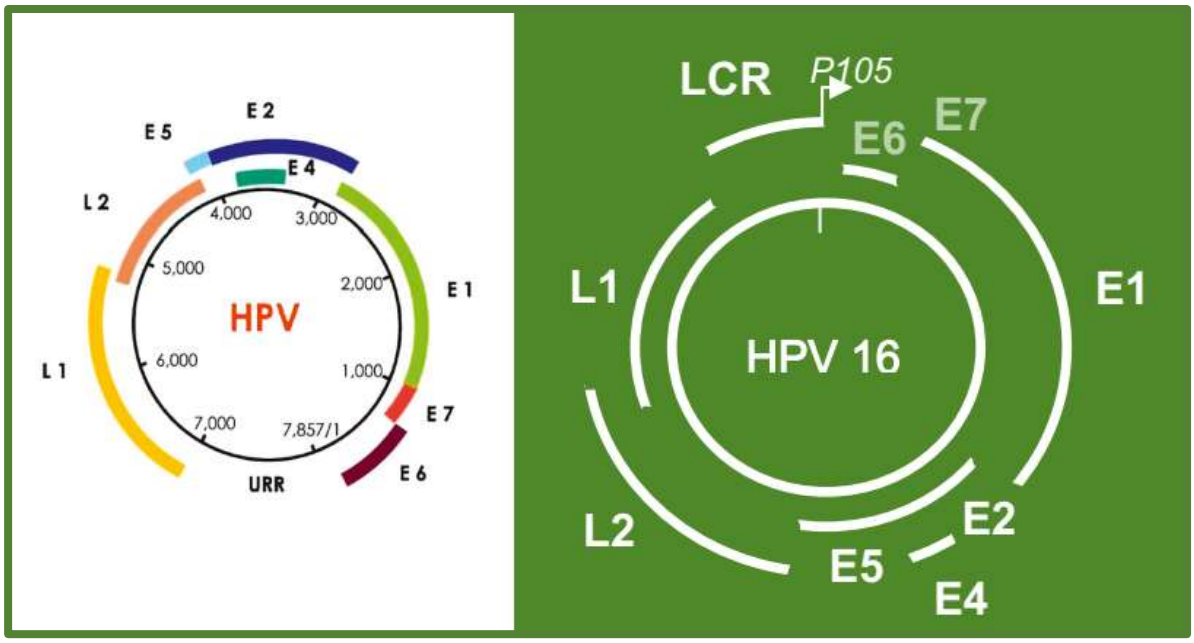

Figure 2. à droite : Représentation schématique du génome d'HPV 16. E : région précoce E (early) ; L : région tardive L (late) ; LCR : long control region. A gauche : représentation schématique du génome du HPV montrant la disposition de l'E précoce ou non des gènes de structure, les gènes de capside (L1 et L2) et la région régulatrice en amont (Upstream Regulatory Region ou URR)

1.2. Techniques de détection de l'HPV :

1.2.1. Les principes de biologie moléculaires appliqués à la détection de l'HPV :

Plusieurs types de test sont actuellement disponibles. Toutes les techniques moléculaires de détection des HPV reposent sur le principe de l'hybridation d'une séquence nucléotidique connue par une sonde ADN ou ARN complémentaire, avec amplification ou non. Il existe deux grands types de techniques utilisables :

a. Des méthodes d'amplification du signal basées sur des techniques d'hybridation in situ en phase liquide : il s'agit de dénaturer (séparer les brins) l'ADN de l'HPV, puis d'apposer des amorces connues marquées ciblant majoritairement la région L1 du génome des HPV. Si le virus est présent, une réaction d'hybridation se produira entre l'ADN dénaturé et

sa sonde marquée spécifique et complémentaire. Le produit de la réaction d'hybridation sera visualisé via des réactions immunoenzymatiques.

b. Des techniques d'amplification génique ou Polymerase Chain Reaction **(PCR)**, qui nécessitent une faible quantité d'ADN cible au départ. C'est une méthode sensible et relativement rapide. La mise en place de ces techniques nécessite, dans les laboratoires, des locaux adaptés et la formation des techniciens afin d'effectuer les techniques selon les normes recommandées et ainsi éviter les écueils techniques, en particulier tout risque de contamination inter-échantillons à l'origine de résultats faussement positifs. Face à la grande diversité des génotypes d'HPV, différentes techniques d'amplifications reposant sur l'utilisation de couples amorces ont été développées.

➔ Amorces spécifiques : ces techniques de PCR amplifient une séquence génomique d'un seul type d'HPV. Des PCR utilisant plusieurs couples d'amorces spécifiques dans le même milieu réactionnel (PCR Multiplexe) ont été développées, conduisant à des fragments amplifiés de tailles différentes selon le génotype.

➔ Couples d'amorces consensus : les techniques de PCR utilisant les couples d'amorces consensus ciblent essentiellement la région L1 du génome des HPV. Trois principales amorces sont essentiellement utilisées actuellement :

- les amorces PGMY09/11, amorces de 20 pb qui conduisent à un amplicon de 450 pb.
- les amorces GP5+/GP6+ conduisent à un amplicon de 150 pb, et donc à une amplification de l'ADN beaucoup plus sensible.

- les amorces SPF10 conduisent à un amplicon de 65 pb, donc à une détection très sensible.

1.2.2. Les tests d'amplification du signal

a. Tests de détection dits en « agrégats » ou en « cocktail » :

La majorité de ces méthodes détecte le groupe de virus à haut risque (13 à 14 types viraux HPV-HR sont reconnus 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66 et 68). Les deux principaux tests de ce type utilisés en routine sont : la trousse PCR Amplicor® (Roche diagnostics) et le test Hybride Capture II® (HC2) (Qiagen ex Digene).

➔ La trousse PCR Amplicor® (Roche diagnostics) : trousse utilisant la PCR classique avec des amorces consensus PGMY09/11 ciblant la région virale L1. Il s'agit de la première trousse HPV commercialisée en Europe en 2004 basée sur une technique de PCR. Elle détecte les 13 génotypes à haut risque (sensibilité analytique à 500 copies/mL) et possède un contrôle interne, le gène cellulaire de la β-globine, qui est amplifié par les mêmes amorces. Ce test se déroule en quatre étapes : extraction de l'ADN, amplification des séquences cibles par des amorces biotinylées formant des amplifiats de 165 pb, dénaturation et hybridation des amplicons formés avec des sondes spécifiques sur microplaques puis détection par chimiluminescence. La présence du contrôle interne permet de valider l'ensemble de ces étapes pour chaque échantillon. Ce test donne des résultats qualitatifs uniquement et ne permet pas de mettre en évidence des infections multiples à HPV.

➔ Le test Hybride Capture II® (HC2) (Qiagen ex Digene) : ce test repose sur une hybridation in situ en phase liquide d'un ADN viral avec une sonde

ARN complémentaire de la cible recherchée et une amplification du signal. Il s'agit du plus ancien test validé par la FDA. Il est basé sur la formation d'hybrides ARN/ADN capturés en microplaque avec amplification de signal par chimiluminescence permettant une détection semi-quantitative de l'ADN d'HPV dans les prélèvements cervicaux. Un autre panel de sondes est disponible pour mettre en évidence des infections par HPV de bas risque. Ce test est rapide et applicable à de grandes séries mais il ne permet pas d'identifier les différents génotypes.

La détection du signal est luminométrique (unité RLU/CO), est calculée à partir de calibrateurs présents dans chaque série, tout comme les contrôles négatifs et positifs.

- Le rendu du résultat est qualitatif, notamment par la présence ou absence d'un virus HPV-HR. En effet, le type HPV étant détectable à un taux de 1,09 [±0,5] pg d'ADN-HPV par millilitre d'échantillon, soit une sensibilité analytique à 5000 copies/mL.
- La société Qiagen propose suite à un test HC2 positif la possibilité de réaliser le test Probe Set, basé sur la détection spécifique de trois types de HPV-HR (16/18/45). Le protocole est similaire au test hybride capture II®.

➔ Autres tests « en agrégats » ou « cocktails »

- Le test Abbott Real Time High Risk HPV® (Abbott) [16] qui permet par l'intermédiaire d'une PCR en temps réel multiplexe la détection qualitative de l'ADN de 14 HPV à haut risque (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66 et 68). Cette technique permet également le genotypage des HPV 16 et 18. Un contrôle interne (β-Globine) permet de vérifier la cellularité de l'échantillon ainsi que la qualité de la procédure d'extraction et d'amplification de l'ADN.
- Le test HPV-HR CervistaTM (HologicTM) [17], basé sur le procédé Invader® (amplification de signal), permet la détection de 14 HPV à haut risque (16/18/31/33/35/39/45/ 51/52/56/58/59/66 et 68). L'échantillon est prélevé dans une solution de PreservCyt®. C'est un test qualitatif incluant un contrôle interne (Human Histone 2, HIST2H2BE) assurant qu'un résultat négatif n'est pas lié à la cellularité insuffisante d'un échantillon.
- Le test BDTM HPV-GT (Becton Dickinson Diagnostics) qui est en cours de développement, permet grâce à une PCR en temps réel (hybridation en microplaque, puis détection par fluorescence) la détection de 14 types de HPV à haut risque, et la possibilité par la suite du génotypage de six types d'HPV-HR (16/18/45/31/51 et 52).

Tableau 2. Tests montrant les principaux tests de détection d'ADN de l'HPV selon la méthode dite « en cocktails » ou « en agrégats »

Type de test	Détection par un mélange de sondes						
Nom de la trousse	Amplicor HPV TEST®	Hybrid Capture II®	Test Probe set® RUO	Abbott RealTime High Risk HPV®	Cervista® HPV HR	BD™ HPV-GT
Fabricant	Roche diagnostics	Qiagen	Qiagen	Abbott	Hologic	Becton Dickinson
Protocole						
Amplification	PCR avec amorces PGM Y09/11	—	—	Amplification par RT-PCR avec amorces GP5+/GP6+	Technologie Invader	PCR consensus Amorces
Hybridation	Sur microplaque	Sur microplaque avec sondes ARN	Sur microplaque avec sondes ARN	Sur microplaque	Sur microplaque	Sur microplaque
Détection	Colorimétrique	Chimioluminescence	Chimioluminescence	Fluorescent	Sondes fluorescentes Fret	Fluorescent
Région cible	L1	Génome entier	Génome entier	L1		E6/E7
HPV détectés	Haut risque : 16*/18*/31/33/35/ 39/45/51/52/56/58/ 59/66/68	Haut risque : 16/18/31/33/35/ 39/45/51/52/56/58/ 59/68	Haut risque : 16/18/45	Haut risque : 16*/18*/31/33/35/ 39/45/51/52/56/58/ 59/66/68	Haut risque : 16*/18*/31/33/35 / 39/45/51/52/56/5 8/ 59/66/68	Haut risque : 16*/18*/45*/31*/ 51*/52*/(33/58), (56/59/66) et 35/39/68
Certification	CE-IVD	FDA approved et CE-IVD	CE-IVD	CE-IVD	FDA approved et CE-IVD	FDA en cours CE-IVD en cours
Automatisation	Cobas 4800	Rapid Capture System	Rapid Capture System	Abbott m2000	Oui	BD ViperTM LT

b. Techniques de génotypage des papillomavirus humains.

Les techniques de génotypage reposent sur une technique d'amplification suivie d'une hybridation in situ avec des sondes spécifiques de type.

C'est un test de détection de l'ADN viral spécifique pour chaque type de virus HPV pouvant être présent dans un échantillon biologique. Le principal avantage du génotypage est d'identifier exactement le virus qui est en cause. Il est important que la technique soit capable de détecter chaque type d'HPV avec une sensibilité identique pour éviter l'identification préférentielle d'un type par rapport à un autre. De plus, le génotypage permet de mettre en évidence les infections multiples. Ces tests ont plusieurs autres avantages:

- Intérêt épidémiologique : estimer les prévalences spécifiques de types dans une population donnée.
- Evaluer l'importance des infections simples et multiples.
- Mesurer avec précision la persistance d'une infection pour chaque type de virus. En effet, il est important de savoir pour une prise en charge adaptée s'il s'agit d'une infection persistante à un type donné (risque majoré) ou d'infections successives avec des types différents (risque moindre).
- Offrir la possibilité de transmettre une meilleure information aux patients.

Tableau 3. Représentant les principaux tests de génotypage disponibles

Type de test	Génotypage							
Nom de la trousse	Linear Array Genotyping Test®	INNO-LIPA Genotyping Extra®	HPV Genotyping RH®	Seeplex HPV4 ACE Screening	Papillo Check®	Clart® HPV 2	HPV Genotyping LQ®
Fabricant	Roche diagnostics	Innogenetics	Qiagen	BioNoBis-Seegene	Greiner Bio One GmbH	Genomica	Qiagen
Protocole **Amplification**	PCR Consensus amorces PGMY (L1) fragment de 170 pb	PCR Consensus amorces GP5+/GP6+	PCR Consensus amorces GP5+/GP6+	PCR DPO (dual priming oligonucleotide)	PCR Consensus amorces E1 fragment de 350 pb	PCR Consensus amorces L1 fragment de 450 pb	PCR Consensus amorces GP5+/6+ fragment de 150 pb
Hybridation	Inverse sur bandelette	Inverse sur bandelette	Inverse sur bandelette		Sur lame plastique	Sur fond de tube	Sur microbilles de polystyrene
Détection	Chromogénique	Chromogénique	Chromogénique	Électrophorèse sur gel d'agarose ou capillaire automatisée	Fluorescente	Chromogénique	Fluorescence
Région cible	L1	L1	L1	?	E1	L1	L1
HPV détectés	Bas risque : 6, 11, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 84, IS39, CP6108 Haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 83	Bas risque : 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70, 69, 71, 74 Haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Bas risque : 6, 11, 42, 43, 44 Haut risque : 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 67, 70	Bas risque : 6, 11, 40, 42, 43, 44 Haut risque : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82	Bas risque : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89 Haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
Certification	CE-IVD	CE-IVD	CE-IVD	CE-IVD	CE-IVD	CE-IVD	CE-IVD
Automatisation	—	—	Oui	Oui	Oui	—	Oui Liquichip

b.1. PCR et révélation par hybridation inverse :

Différentes méthodes de génotypage basées sur l'hybridation in situ peuvent être utilisées. Ces méthodes font appel à des sondes spécifiques de types d'HPV qui sont généralement immobilisées sur un support solide à type de billes, de bandelettes ou de puces. Les produits de PCR sont ensuite hybridés avec les sondes, et les hybrides sont enfin révélés par des réactions enzymatiques ou à l'aide de fluorophores, on parle alors d'hybridation inverse.

Les deux tests commerciaux les plus utilisés sont le test Linear Array Genotyping Test® (Roche Diagnostics) et le test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (Innogenetics) [18].

Le Linear Array Genotyping Test® est un test qualitatif qui permet d'identifier 37 génotypes d'HPV : 15 HPV de haut risque, trois HPV potentiellement à haut risque et 19 HPV de bas risque. Il consiste en une amplification de l'ADN préalablement extrait par PCR avec les amorces consensus biotinylées PGMY09/11. Cette PCR permet l'obtention d'amplicons biotinylés de 450 pb qui vont ensuite être dénaturés puis hybridés avec des sondes spécifiques de types, immobilisées sur bandelettes. Les hybridats formés vont être révélés par ajout de streptavidine couplée à une peroxydase : la streptavidine se lie aux amplicons biotinylés hybridés et l'ajout du substrat de la peroxydase entraîne la formation d'un précipité bleu sous forme de bande. Par comparaison à la bandelette de référence, il est ainsi possible d'identifier le ou les génotypes HPV présents.

Le test INNO-LiPA® est basé sur le même principe. En effet, l'ADN extrait est amplifié par PCR avec des amorces consensus SPF10 biotinylées, les amplicons de 65 pb obtenus sont révélés sur bandelettes. Les génotypes

identifiés sont déterminés par comparaison avec la bandelette de référence. Ce test détecte 28 génotypes HPV : 18 HPV de haut risque, sept HPV de bas risque et trois HPV non classés.

Dans chacun des deux tests, il existe un contrôle ADN humain, la β-globine pour Linear Array® et HLA-DBP1 pour INNO-LiPA®. Ces contrôles valident les étapes d'extraction, d'amplification et d'hybridation-révélation pour chaque échantillon testé.

Le test HPV Genotyping RH, reposant également sur une technique hybridation inverse in vitro, est indiqué comme test réflexe de dépistage chez les femmes présentant un résultat positif au test Qiagen HC2 High-Risk HPV DNA (iden- tification des types individuels d'HPV haut risque 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82). Il existe comme précédemment pour cette technique des contrôles internes. La présence d'une bande visible est considérée comme étant le résultat d'une réaction positive.

Le test Seeplex HPV4 ACE Screening permet la détection de 18 types d'HPV. Cette technique repose sur une PCR multiplexe basée sur l'utilisation d'amorces oligonucléotidiques spécifiques. Cela permet de réaliser le dépistage de 18 HPV-HR, avec la détection ou non de la présence d'HPV 16 et/ou 18. La détermination du résultat se fait sur gel d'agarose par électrophorèse.

b.2. PCR et puces ADN

Au cours des dernières années, la technologie des puces à ADN a été développée pour le génotypage des infections à HPV. Sont commercialisés :

Le kit PapilloCheck® (Greiner Bio One) qui permet la détection et le génotypage de 24 papillomavirus : 18 HR-HPV et six LR-HPV. Le principe de

ce test repose sur une PCR avec des amorces consensus ciblant une zone de 350 pb de la région E1 du virus. Cette PCR est suivie par une hybridation des amplicons obtenus avec des sondes spécifiques immobilisées sur des puces, chaque type d'HPV est détecté par une sonde spécifique présente en cinq exemplaires sur chaque puce. L'ADN fixé est ensuite marqué par une molécule fluorescente qui est excitée à une longueur d'onde donnée.

La révélation se fait par fluorescence avec interprétation sur un logiciel spécifique. Les résultats sont qualitatifs. Le ou les génotypes présents allument cinq spots sur la puce à ADN.

Il existe sur chaque puce quatre contrôles de qualité interne pour chaque prélèvement : contrôle d'orientation de la puce, contrôle d'hybridation suffisante du prélèvement, contrôle des produits de la PCR, contrôle de la richesse du prélèvement.

Un autre kit commercialisé de puce à ADN est le Clart® HPV2 (Genomica). Il permet la détection et le génotypage de 35 HPVs (18 HR-HPV et 17 LR-HPV). Il consiste en une PCR d'un fragment de 450 pb de la région L1 du virus suivie d'une hybridation des produits amplifiés biotinylés avec des sondes spécifiques présentes sur des puces situées au fond de tubes individualisés. Après ajout d'un conjugué streptavidine/peroxydase puis du substrat, il se forme un précipité. Un lecteur automatisé identifie les génotypes présents.

b.3. Technologie LUMINEX

Il s'agit d'une technologie d'array en suspension (xMAP®). Le principe repose sur l'utilisation de microbilles de polystyrène couplées à des sondes oligonucléotidiques spécifiques. Après amplification de l'ADN HPV avec des amorces fluorescentes, les amplicons sont dénaturés puis hybridés sur des

microsphères colorées marquées avec des fluorophores spécifiques de chaque génotype d'HPV, l'analyse est réalisée par cytométrie de flux à deux lasers. Un laser détecte le fluorophore témoin de la présence d'un amplicon HPV, un autre laser détecte la couleur de la microsphère et donc le génotype HPV. Un test de génotypage par la technologie Luminex® est commercialisé : HPV Genotyping LQ® (Qiagen), il permet la détection et le génotypage de 18 HR-HPV.

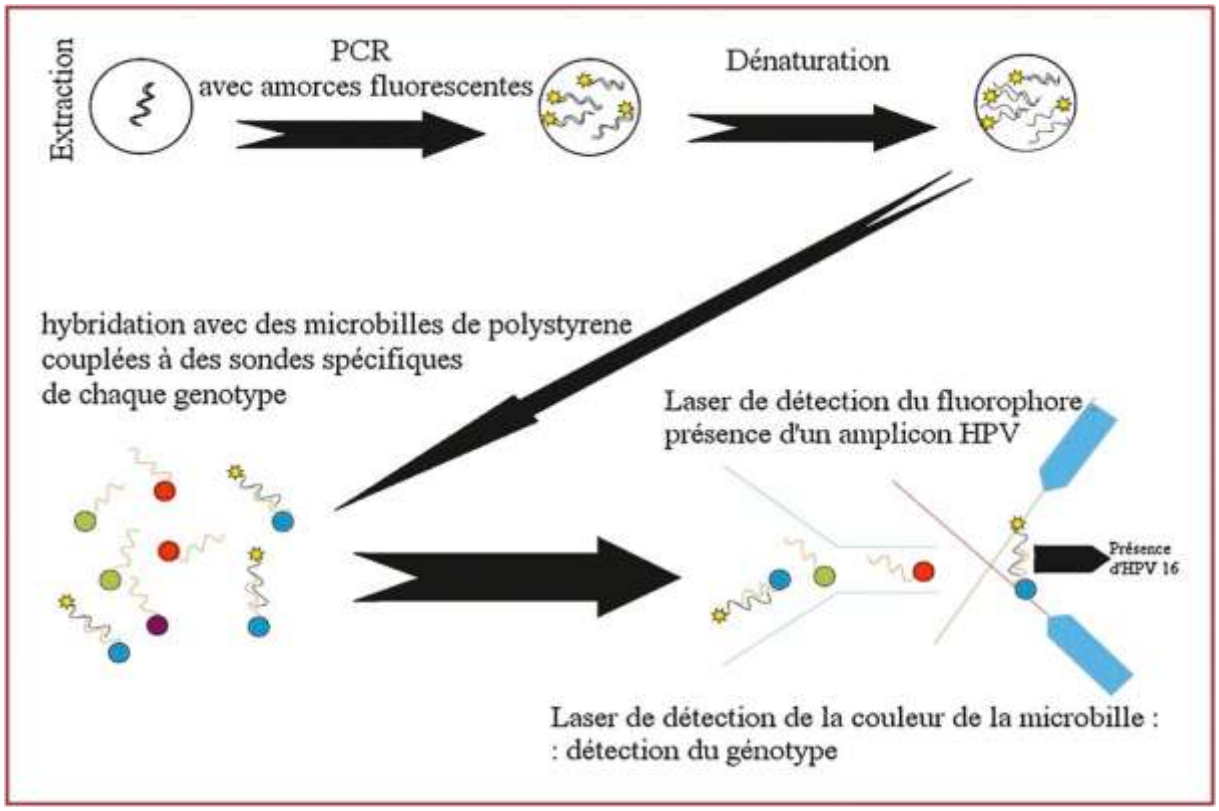

Figure 3. Principe du génotypage par technique LUMINEX

1.2.3. Quantification de l'ADN HPV

En complément des tests de dépistage et du génotypage, des techniques permettent la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné d'HPV et ainsi de suivre l'évolution de la charge virale au cours du temps. Il existe également des techniques qui reposent sur la détection des ARN messagers (ARNm) des protéines oncogènes E6 et E7 afin d'identifier et de surveiller les

femmes présentant un risque d'évolution vers une lésion précancéreuse ou un cancer du col. Seule la PCR quantitative permet l'étude réelle de la charge virale en rendant des résultats de présence d'ADN HPV en pg/mL. Sa pratique actuelle est uniquement réservée au domaine de la recherche.

a. Dosage des ARNm E6/E7 :

Le rôle des protéines oncogènes E6 et E7 est clairement démontré dans la carcinogenèse induite par les papillomavirus. En effet, suite à l'intégration du génome viral au sein du génome de la cellule hôte, les protéines E6 et E7 sont surexprimées, cette surexpression est nécessaire pour la transformation maligne des cancers HPV dépendants. La détection des ARN messagers E6/E7 permettrait de distinguer les infections transitoires (faible expression des ARNm) des infections évoluant vers une pathologie cancéreuse (expression forte). Les ARNm sont le reflet d'une infection active à papillomavirus humain oncogène.

b. NucliSENS Easy Q® HPV (Biomérieux)

NucliSENS Easy Q® HPV, anciennement commercialisé sous le nom PreTect HPV Proofer® par Norchip, permet la détection qualitative des ARNm E6/E7 de cinq HPV de haut risque séparément (HPV 16, 18, 31, 33 et 45). Ce kit utilise la technologie Nucleic Acid Sequence Based Assay (NASBA) dont le principe repose sur une amplification isotherme utilisant l'action simultanée de trois enzymes (transcriptase inverse, ARN polymérase et RNase). Après extraction de l'ARN, les ARNm sont amplifiés par la technique NASBA et détectés en temps réel grâce à des sondes fluorescentes spécifiques de type Beacon. Un contrôle interne ciblant l'ARN humain U1A valide la technique. Ce

test permet le génotypage des cinq HR-HPV les plus fréquents par la recherche des ARNm correspondants.

c. Aptima® HPV Assay (GenProbe/Hologic)

Le test Aptima® HPV Assay permet la détection des ARNm de 14 HPVs à haut risque oncogène sans les génotyper. Ce test basé sur la technique d'amplification Transcription Mediated Amplification (TMA) se déroule en trois étapes après extraction de l'ARN :

- Capture des ARNm en utilisant des oligomères spécifiques de la cible liée à des microparticules magnétiques.
- Amplification des ARNm par TMA (transcription-based amplification) utilisant deux enzymes (transcriptase inverse et ARN polymérase)
- Détection des amplicons par la technique Hybridization Protection Assay (HPA) qui utilise une sonde ADN spécifique marquée avec un détecteur moléculaire (l'ester d'acridinium) émettant un signal chimiluminescent.

Un contrôle interne permet de valider chaque étape de la technique. L'avantage de ces deux techniques est que toutes les étapes sont réalisées dans un même tube, ce qui limite le risque de contamination.

Tableau 4. Principaux tests de détection des ARNm

Test	ARNm E6/E7		
Nom de la Trousse	Nuclisens Easy Q HPV	Aptima® HPV Assay	
Fabricant	Biomérieux	Gen Probe	
Protocole			
Amplification	NASBA	TMA	
Hybridation			
Détection	Sondes fluorescentes de type beacon	HPA sondes chimioluminescentes	
Région cible	E6/E7	E6/E7	
HPV détectés	16/18/31, 33/45	16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68	
Certification	CE-IVD	CE-IVD	
Automatisation	Oui	Oui Panther™ System	

L'amélioration de la sensibilité du dépistage avec de nouvelles méthodes et la proposition de nouveaux algorithmes de décision diagnostique et thérapeutique sont à l'ordre du jour. Le développement du recueil des cellules en milieu liquide permet d'associer plus facilement, à partir d'un même échantillon, le diagnostic cytologique et les tests de biologie moléculaire sans avoir recours à un nouveau prélèvement.

2. Pathogénie et histoire naturelle :

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, et elle est par ailleurs la pierre angulaire du carcinome épidermoïde oropharyngé HPV-induit dont l'incidence est en perpétuelle augmentation depuis quelques années dans plusieurs pays de par le monde. De nombreux types d'HPV peuvent infecter le tractus ORL et génital. Parmi ces types, les HPV 6, 11, 16 et 18 sont très fréquemment retrouvés. Il est établi que les HPV dits à « haut risque » (HR) sont les facteurs étiologiques majeurs incriminés dans le développement des lésions malignes. L'HPV16 est responsable de 85 à 90% des cancers oropharyngés HPV-induits. Certains marqueurs de l'exposition au HPV16 (séropositivité HPV et présence de L1 ou E6) sont associés à un risque 50 à 150 fois plus important de cancer oropharyngé HPV-induit.

Toutefois, l'histoire naturelle de l'infection HPV, depuis l'infection initiale par le virus, jusqu'au développement du cancer, reste très peu caractérisée. Néanmoins, les études longitudinales réalisées initialement dans le but d'évaluer la présence d'ADN d'HPV dans les prélèvements oraux et oropharyngés, restent similaires comparés à ceux relevés dans les infections anogénitales à HPV.

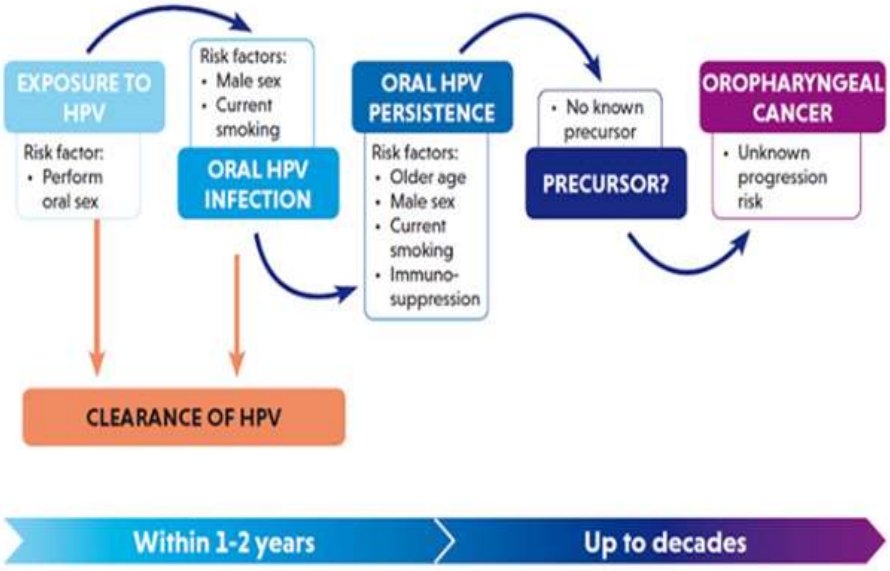

Figure 4. Histoire naturelle des CEOP HPV-induits

Dans la littérature, l'incidence de l'infection HPV oropharyngée varie entre 0.5 et 44 par 100 personnes-année. La majorité de ces infections (70 à 90%) disparaissent dans les 12 à 24 mois qui suivent l'exposition (comme c'est le cas pour les infections HPV anogénitales) mais certaines persistent bien au-delà.

Par ailleurs et au niveau oropharyngé, il n'existe pas de lésion précancéreuse liée à la présence d'HPV, contrairement aux néoplasies cervicale/anale intra-épithéliale (CIN/AIN2-3) ce qui pourrait être expliqué par l'architecture particulière de l'épithélium au niveau des cryptes tonsillaires. En raison de l'absence d'études à grande échelle concernant l'histoire naturelle de l'infection HPV et l'absence de lésions intermédiaires HPV-induites, mener des dépistages pour ce type de cancer (HPV-induits) reste pour l'instant difficile à réaliser. Ce qui laisse plusieurs questions sans réponse, notamment la durée entre l'infection HPV et le CEOP-HPV+ avéré, ainsi que les phases de transition probables entre l'infection HPV persistante, les lésions

précancéreuses et le cancer avéré. Des données d'études cas-témoins récentes menées sur la présence d'anticorps HPV16 L1/E6 suggèrent, pour les cas de progression tumorale vers des CEOP-HPV+, une latence de >10 ans.

Le CEOP reste un cancer relativement rare, bien que l'incidence soit en hausse dans certains pays. La proportion des CEOP attribués à l'HPV reste également élevée dans certains pays, surtout ceux rapportant des chiffres d'intoxication éthylo-tabagique en baisse.

Dans les tumeurs non HPV-induits (HPV-) du patient buveur/fumeur, les cellules ont accumulé des mutations sous l'effet de l'exposition chronique à ces deux mutagènes. Parmi ces mutations, on retrouve presque systématiquement une mutation du gène p53, aboutissant à l'inactivation de la protéine p53. Cette protéine est considérée comme le gardien de l'intégrité cellulaire, elle contrôle entre autres l'arrêt du cycle cellulaire et la stimulation des mécanismes de réparation de l'ADN, puis la reprise du cycle cellulaire normal. Si les dommages sont trop importants pour être réparés, p53 induit l'apoptose des cellules.

Dans les tumeurs HPV+, en revanche, l'inactivation de p53 se produit par l'action de l'oncoprotéine E6. Cette protéine est transcrite suite à l'intégration de l'ADN de HPV dans le génome de la cellule en transformation. La protéine E6 se lie alors à la protéine p53 normale. Ce complexe empêche la liaison de p53 à l'ADN et inactive ainsi ces fonctions de régulation du cycle cellulaire, mais le gène p53 n'est pas muté.

En résumé, les propriétés de E6 et E7 des HPV-HR favorisent la survie et la prolifération cellulaires, l'échappement à la réponse immunitaire et l'installation d'une instabilité génétique contribuant au développement d'un

cancer. Dans le cas des cancers du col utérin, l'intégration du génome viral au génome cellulaire est largement prédominante et corrélée à la progression des lésions précancéreuses. Cependant, elle n'est pas indispensable au développement du cancer. Ainsi, l'ADN viral des HPV 16 est sous forme purement épisomale dans jusqu'à un quart des cas. Dans les carcinomes de l'oropharynx, bien que peu d'études aient encore été publiées et que certaines soient discordantes, il semblerait que les formes intégrées soient également prépondérantes. Il est vraisemblable que les mécanismes de l'oncogenèse virale dans l'oropharynx soient proches de ceux du cancer du col de l'utérus. Les propriétés de E6 et E7 dans des études in vitro effectuées dans des kératinocytes d'origine génitale ou oropharyngée semblent similaires. Les différences liées à l'environnement anatomique, cellulaire et immunitaire et aux contacts avec des facteurs de risque exogènes ont probablement un rôle majeur. Par ailleurs, au niveau de l'oropharynx, il n'existe pas de zone équivalente à la zone de jonction dite aussi zone de transformation du col utérin où l'épithélium malpighien de l'exocol rejoint l'épithélium unistratifié glandulaire de l'endocol et qui correspond à la zone où se développe la majorité des cancers. Au niveau des cryptes tonsillaires, il existe des portions d'épithélium malpighien alternant avec des portions d'épithélium réticulé correspondant à un épithélium spécialisé associé à des interruptions de continuité de la basale. Des auteurs avancent l'idée que les cryptes seraient ciblées préférentiellement et pourraient permettre la persistance de l'infection fournissant ainsi une explication potentielle à la plus forte prévalence des cancers HPV positifs dans les tonsilles par rapport aux autres sites des VADS.

En outre, des études portant sur l'expression des gènes dans les carcinomes épidermoïdes des VADS HPV+ et HPV- ont montré des schémas transcriptomiques distincts, qui pourraient être en partie dus aux altérations génétiques ou épigénétiques induites par les protéines virales E6 et E7. Le groupe des ADN méthyltransférases, enzymes impliquées dans la régulation de la méthylation de l'ADN est également exprimé différemment en fonction du statut HPV. Des modifications épigénétiques contribueraient également au maintien du phénotype malin dans les CEOP HPV+.

Du fait de cette carcinogenèse particulière, les secondes localisations sont exceptionnelles chez les patients ayant présenté un CEOP HPV+.

3. Epidémiologie et facteurs de risque

3.1. Données statistiques dans le monde et au Maroc

a. Dans le monde :

Le cancer oropharyngé est un problème mondial croissant. L'incidence annuelle estimée est d'environ 275.000 cas nouveaux pour le cancer de la cavité buccale et de 130.300 cas pour les cancers pharyngés (à l'exclusion du Nasopharynx). Deux tiers de ces cas surviennent dans les pays en cours de développement. On observe une importante variation géographique de l'incidence de ce cancer.

Les régions présentant des taux d'incidence élevés de cancer de la cavité buccale (à l'exclusion de la lèvre) se situent en Asie du Sud et du Sud-Est (Sri Lanka, Inde, Pakistan et Taïwan), dans certaines parties de l'Europe occidentale (en France par exemple) et orientale (Hongrie, Slovaquie et Slovénie), dans certaines parties d'Amérique latine et des Caraïbes (Brésil, Uruguay et Porto

Rico) et dans les régions du Pacifique (par exemple, Papouasie-Nouvelle-Guinée et Mélanésie).

Les données illustrées sur la figure 6 proviennent de l'Agence Internationale de recherche sur le Cancer (IARC), et représentent l'incidence du CEOP dans les populations du monde entier. L'analyse de ces informations a permis d'extraire des données concernant des populations entières ou des sous-populations vivant dans certaines zones géographiques.

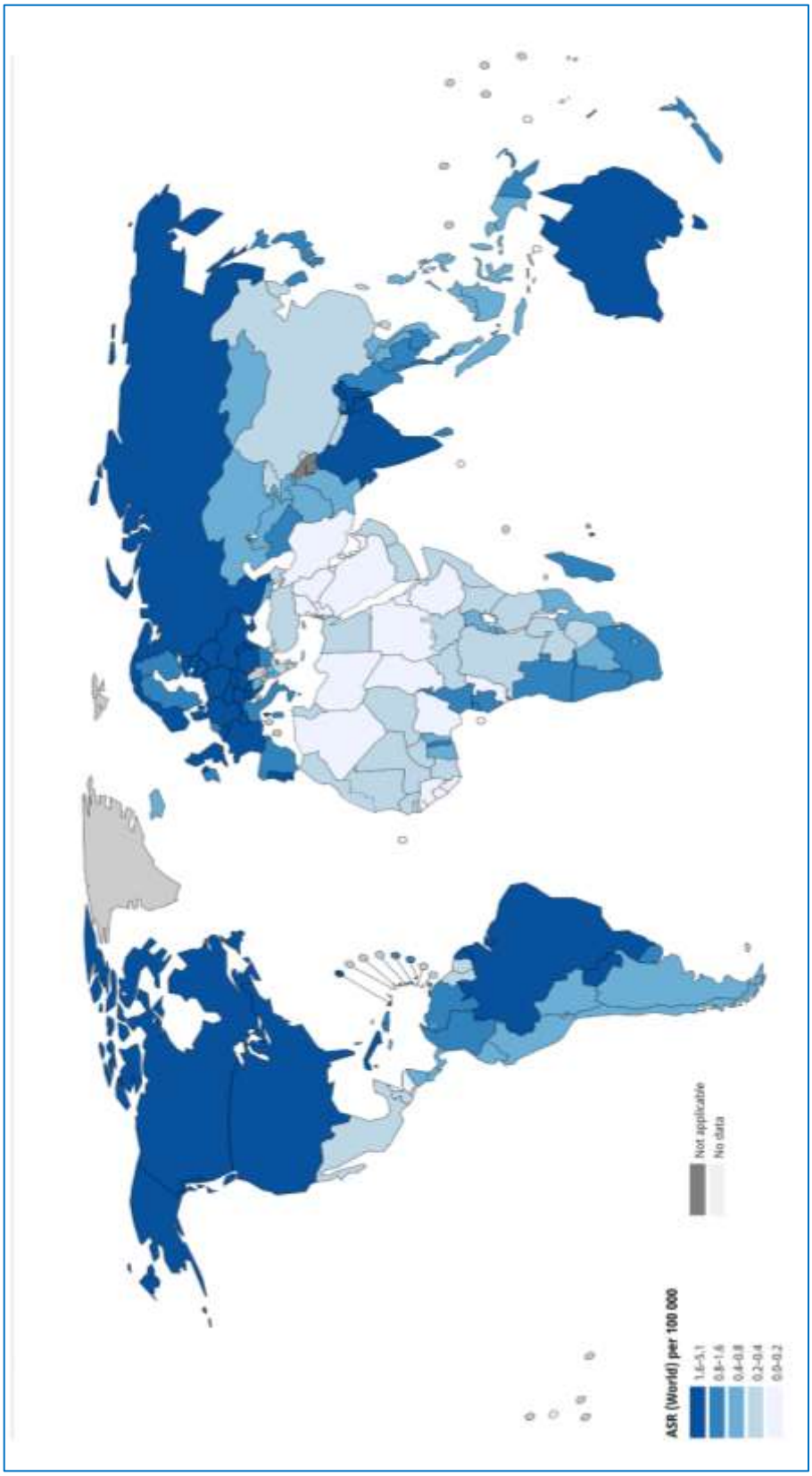

Figure 5. Taux d'incidence standardisée en fonction de l'âge / 100.000 habitants, tous sexe confondu. Données de 2022

b. Au Maroc

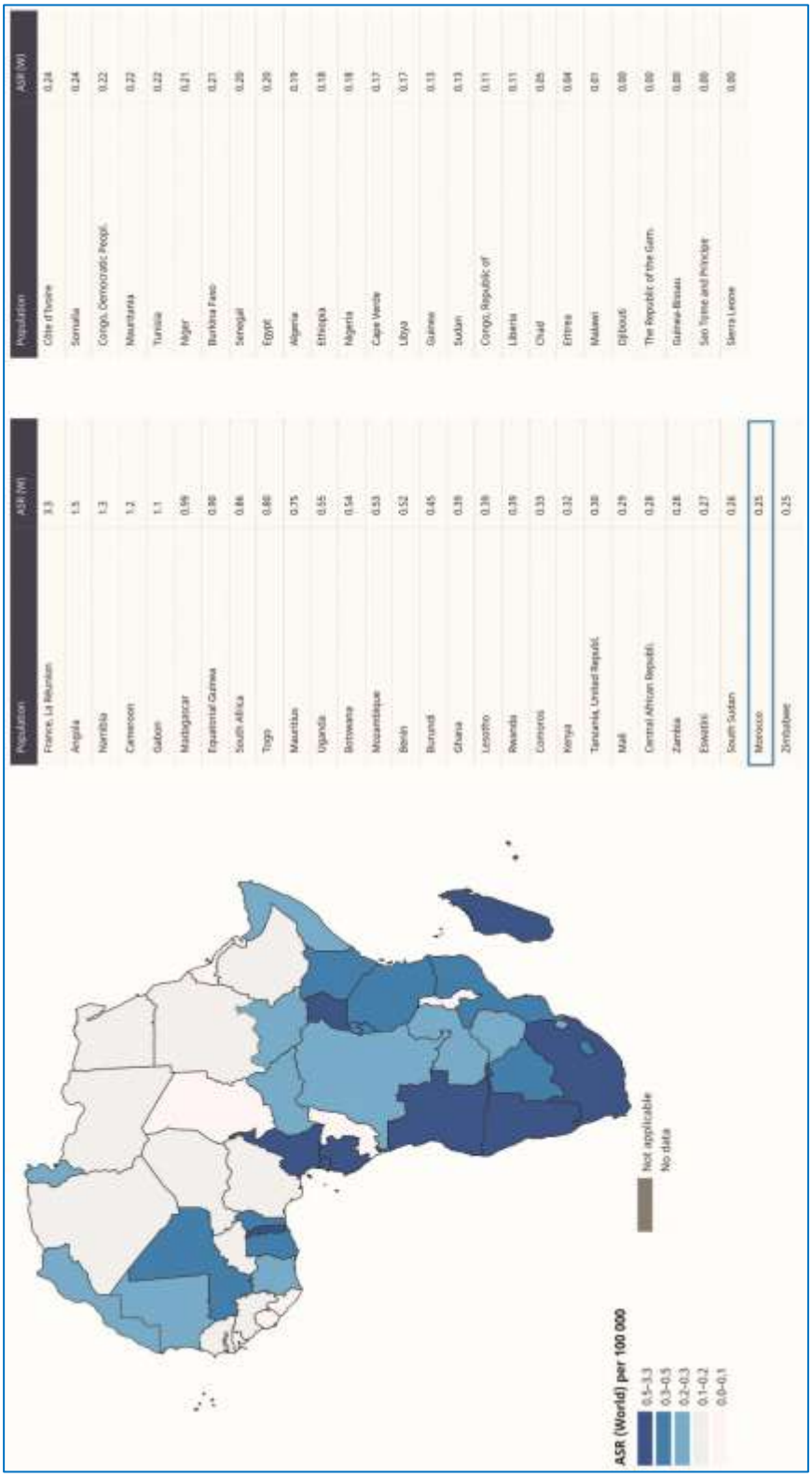

Figure 6. Taux d'incidence standardisée en fonction de l'âge / 100.000 habitants, tous sexe confondu. Données de 2022/ continent africain.

Les données en provenance d'Afrique se limitent à celles de quelques registres intra-hospitaliers. Il est donc difficile d'extrapoler la véritable incidence dans ces pays, mais les taux rapportés ne semblent pas indiquer que le cancer oropharyngé soit un problème majeur sur le continent Africain.

Au Maroc, les informations liées aux cancers proviennent du registre de la région du grand Casablanca et du registre de la ville de Rabat. Ces données seront par la suite extrapolées par rapport à la population marocaine, ce qui ne permet pas toujours d'avoir des chiffres fiables et représentatifs.

La dernière édition du rapport 2013 – 2017 sur l'incidence des cancers au Maroc du Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca fournit des chiffres concernant les cancers pharyngés sans distinction entre les 3 étages (oropharynx, cavum & hypopharynx). Le cancer pharyngé représentait 1,8 % du total des cas enregistrés durant la période étudiée avec une incidence brute de 2,1 pour 100.000 habitants lorsqu'on considère les deux sexes. Une prédominance masculine a été notée avec une proportion d'environ 62 %. Le tableau suivant représente les incidences des cancers du pharynx par sexe pour la période 2013-2017.

Tableau 5. Les incidences des cancers du pharynx par sexe pour la période 2013-2017 (Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca)

	Hommes	Femmes	Deux sexes
Cas incidents	277	165	442
Fréquence (%)[a]	2,6	1,1	1,8
Incidence brute /100000	2,6	1,5	2,1
Incidence standardisée sur la population Marocaine /100000	2,3	1,4	1,8
Incidence standardisée sur la population Mondiale /100000	2,4	1,4	1,9
Incidence cumulée 0-64 ans (%)	0,2	0,1	0,1
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0,3	0,1	0,2
Risque cumulé 0-64 ans (%)	0,2	0,1	0,1
Risque cumulé 0-74 ans (%)	0,3	0,1	0,2

a : proportion calculée par rapport au total des cas enregistrés en fonction du sexe

3.2. Observations épidémiologiques

3.2.1. Particularités épidémiologiques des cancers des VADS chez les non-fumeurs non buveurs.

Plusieurs éléments contribuent à rendre l'étude des CE de la cavité orale chez les non-fumeurs/non buveurs difficile : pour commencer, tabac et alcool sont des produits dont la consommation n'est pas forcément facilement avouée, et qu'il est parfois difficile à chiffrer précisément à l'interrogatoire. D'un point de vue nosologique, la définition de qui est non-fumeur ou non-buveur est elle-même plutôt imprécise. En ce qui concerne le statut tabagique, le seuil de 100 cigarettes par vie est souvent utilisé pour caractériser fumeurs et non-fumeurs. De ce fait, la littérature inclut souvent des fumeurs légers dans les études concernant les non-fumeurs. De même, la définition habituelle d'un non-buveur est généralement la consommation de moins de 3 verres standards par semaine. Néanmoins, hors essai thérapeutique, l'interrogatoire des patients au sujet de leur consommation d'alcool est souvent réalisé de façon très sommaire par les cliniciens. Une autre limite est liée aux modalités de la recherche bibliographique.

En effet, l'utilisation des moteurs de recherche requiert l'utilisation de mots clefs. Or, en l'absence de facteur de risque identifié, notre population d'intérêt est définie par défaut. Il n'y a donc pas de mot clef défini unique pour les nommer, et nous avons dû utiliser les termes négatifs (« non-smoker » « non-drinker »….), des termes génériques («risk factor », « tobacco »), puis cibler les sites spécifiques (« oral tongue squamous cell carcinomas », « alveolar ridge »…).

Paradoxalement, la découverte et l'émergence de patients non-fumeurs non-buveurs présentant des tumeurs oropharyngées HPV+ a également contribué à masquer l'évolution des cancers de la cavité orale, plus rares. Beaucoup d'analyses ont été réalisées initialement en utilisant uniquement le statut HPV, sans préciser exactement le statut buveur/fumeur des patients. Par ailleurs, un certain nombre d'ORL ont eu tendance à considérer comme acquis le fait que toutes les tumeurs des non-fumeurs non-buveurs étaient dues à l'HPV, ce qui ne semble pas être le cas. Ce phénomène a pu être influencé par le fait que les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale surexpriment souvent la p16. La surexpression de la p16 est un test de dépistages des carcinomes liés à HPV pour l'oropharynx, bien que le gold standard du diagnostic reste la détection de l'ADN viral par une méthode d'hybridation in situ ou par PCR. Or dans la cavité orale, si la p16 est fréquemment exprimée, l'ADN de HPV n'est que rarement retrouvé. Enfin, pour les non-spécialistes, la complexité de l'anatomie des voies aérodigestives supérieures a probablement également contribué à brouiller le message, en particulier du fait que la langue comporte une partie dans l'oropharynx (la base de langue) et puisse par conséquent être le siège de CE liés au HPV.

Ces différents points peuvent expliquer pourquoi ces patients (non-fumeur/non buveur) ont été jusqu'ici considérés comme à la marge, et peu étudiés.

3.2.2. CE des VADS liés au Human Papilloma Virus

Dans le monde, on décrit une régression de l'incidence des CE des VADS qui peut être attribuée aux politiques de santé publique et la diminution globale de la consommation de tabac et d'alcool. Néanmoins, l'incidence des

carcinomes épidermoïdes oropharyngés continue d'augmenter. La mise en évidence du rôle indépendant de HPV dans la cancérogenèse de certains CE oropharyngés permet d'expliquer cette augmentation.

Contrairement à ce que l'on observe dans les cancers du col de l'utérus dont la totalité est causée par les HPV-HR, une partie seulement des cancers ORL sont associés aux HPV. Ainsi, une revue systématique récente, qui a analysé 60 études publiées, donne une estimation de prévalence globale de 25,9 % d'ADN d'HPV-HR dans l'ensemble des cancers ORL. La prévalence est significativement plus élevée dans les cancers oropharyngés (36 %) pouvant dépasser 50 % surtout dans la localisation tonsillaire. La prévalence rapportée est de 23,5 % pour les cancers de la cavité orale et de 24 % dans les cancers laryngés.

En France, une étude rétrospective (EDiTH VI), effectuée à partir de 523 prélèvements inclus en paraffine de cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale provenant de 12 centres répartis dans toute la France, a rapporté une prévalence HPV de 46,5 % pour l'oropharynx et de 10,5 % pour la cavité orale. Elle atteignait 57 % pour les cancers tonsillaires, chiffre comparable aux prévalences publiées pour cette localisation.

Les CE des VADS HPV-induits (HPV+) concernent principalement les hommes d'âge moyen et semblent se limiter au CE oropharyngé. Ces cancers HPV+ correspondent à une entité moléculaire totalement distincte des CE des VADS liés au tabac et l'alcool.

Les CE des VADS oropharyngés induits par le papillomavirus humain présentent un pronostic nettement amélioré par rapport à leurs homologues négatifs pour HPV, bien qu'ils soient plus avancés au moment du diagnostic.

Les raisons de ce phénomène ne sont pas encore totalement comprises. Cependant, il est largement admis que ces tumeurs répondent mieux aux traitements (et notamment à la radiothérapie), ce qui pourrait expliquer leur évolution favorable.

3.2.3. Observations épidémiologiques liées à d'autres localisations ORL du CE

Parallèlement à cette population actuellement bien définie et reconnue comme spécifique, une autre population spécifique, distincte de patients non-fumeurs non-buveurs, serait plus souvent constituée de femmes atteintes de cancers de la cavité buccale, et plus particulièrement soit de femmes jeunes atteintes d'un cancer de la langue orale soit des femmes âgées atteintes d'un cancer de la cavité orale.

a. CE de la langue du sujet jeune

La littérature des dix dernières années fait état d'une hausse de l'incidence des CE de la cavité orale, et en particulier ceux localisés à la langue mobile. Le HPV n'étant impliqué que dans un sous-ensemble mineur de carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, il ne paraît pas responsable de cette augmentation. Celle-ci touche en particulier les patients jeunes, caucasiens et plus spécialement les femmes. Les études ont généralement choisi l'âge de 40 ans comme âge-seuil pour les définir. Seule une minorité de ces patients présente un syndrome héréditaire associé à une susceptibilité aux CE des VADS, comme l'anémie de Fanconi ou le syndrome de Bloom. En réalité, la plupart d'entre eux ne présentent aucun facteur de risque identifié de CE des VADS. Cet ensemble présente des tumeurs bien à moyennement différenciées

En effet, les CE de la langue mobile des patients jeunes sont décrites comme des tumeurs plus agressives présentant un risque plus élevé de rechute locale que les CE de la langue mobiles des patients plus âgés et semblent être plus associés aux localisations secondaires. Le pronostic de ces patients reste sujet à controverses. Ainsi, le pronostic a été décrit comme meilleur dans certaines études, similaire dans d'autres études (notamment dans une méta-analyse sur 122 patients de moins de 40 ans et 150 témoins), ou encore moins bon dans d'autres travaux.

Malheureusement, à l'exception de quelques études, peu d'attention a été accordée aux facteurs de risque, bien que les facteurs de risque environnementaux traditionnels soient également présents chez les jeunes. Les auteurs semblaient surtout être intrigués par le jeune âge des patients : ainsi, dans les études disponibles, les sujets jeunes sont souvent étudiés par rapport aux sujets plus âgés, mais sans prise en compte précise de l'existence ou non des facteurs de risques.

Seules deux études ont traité le cancer de la langue mobile du patient jeune non-fumeur, à savoir l'étude de Bachar et al. et l'étude de Farhqhar et al. La première étude avait pour objectif le suivi de l'évolution oncologique et des modes de récurrence des cancers de la langue mobile chez les patients avec et sans antécédents de consommation de tabac et d'alcool. Lorsqu'une analyse spécifique du sous- groupe patients jeunes (âgées de moins de 40 ans au diagnostic) a été effectuée, une survie globale (p=0,015) et une survie sans maladie (p=0,038) moins bonnes sont observées chez les patients sans facteurs de risque (non-fumeurs, non-buveurs, HPV négatif). Farquhar et al. ont réalisé une étude rétrospective avec appariement, comparant des patients

de moins de 45 ans et des patients plus âgés, ont rapporté un taux plus élevé de récidive locale chez les jeunes patients non-fumeurs non-buveurs atteints de CE de la langue, sans différence de survie globale.

Peu d'informations sont disponibles concernant les caractéristiques moléculaires des tumeurs chez ces patients. Une étude de Faden et al, proposant un séquençage ciblé de p53, a rapporté que les CE de la langue mobile chez les non-fumeurs avaient des taux de mutation de la P53 similaires à d'autres CE des VADS, cependant, ils rapportent que ces mutations ne semblent pas être liées à l'exposition aux carcinogènes, d'après leur spectre mutationnel et l'histoire clinique. Les mécanismes à l'origine de la tumorigenèse dans cette cohorte de 36 jeunes patients, y compris les mutations de la P53, ne sont actuellement pas compris. De ce fait, des études supplémentaires sont nécessaires. Une surexpression de la protéine kinase C alpha (PRKCA) a été retrouvée significativement plus fréquemment chez les jeunes patients présentant un CE de la langue mobile dans l'atlas Génomique du Cancer (TCGA) ($p = 0,0001$) et dans la cohorte autrichienne ($p = 0,02$) rapportée par Parzefall et al. chez les non buveurs ($p = 0,009$) et non-fumeurs ($p = 0,02$). Cette entité a été retrouvé associée à une survie globale plus faible (en analyse univariée ($p = 0,02$) et en analyse multivariée ($p < 0,01$).

b. CE de la cavité orale du sujet âgé

La plupart des études utilisent l'âge de 70 ans comme âge-seuil. Chez les patients âgés présentant un CE des VADS, le rapport entre les patients présentant des facteurs de risque traditionnels et ceux qui n'en présentent pas est inversé : ainsi, les patients fumeurs-buveurs représentent environ 40% des patients au lieu d'environ 70%. Cependant, très peu d'études portent

spécifiquement sur ce petit sous-ensemble de patients âgés sans facteurs de risque identifiés.

Il est intéressant de noter que le site tumoral primaire le plus fréquent rapporté dans cette population, indépendamment du statut tabagique, semble également être la cavité buccale et plus particulièrement la crête alvéolaire du maxillaire ou la partie alvéolaire de la mandibule.

Ces patients sont supposés présenter des CE des VADS au phénotype moins agressif, et moins souvent accompagnés de métastases ganglionnaires cervicales au moment du diagnostic.

Les secondes localisations de CEVADS sont rapportées moins fréquemment chez les patients âgés dans une étude de 2001, ce qui peut être lié à une espérance de vie plus courte après la fin de leur traitement.

Concernant leur pronostic, Deangelis et al. Ont rapporté une survie plus faible. Néanmoins il est difficile de savoir si cette différence de survie est liée à une évolution péjorative de ce type de tumeur ou au fait que les patients âgés ne peuvent pas recevoir les traitements de référence.

Un mécanisme supposé possible des cancers des sujets âgés est l'accumulation de mutations. En effet, l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN peut diminuer avec l'âge, tout comme celle du système immunitaire, ce qui entraîne une diminution de la surveillance immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Les patients âgés ont souvent été sous-représentés dans les études de séquençage génomique : une étude de Wahl et al. a souligné la sous-représentation des patients âgés séquencés dans la base de données du TCGA. Elle a mis en évidence la présence d'altérations moléculaires spécifiques aux

personnes âgées dans le cancer de la prostate mais n'a pas pu faire d'analyse sur les CEVADS car le nombre de patients âgés séquencés était trop faible. Slebos et al. ont mis en évidence l'augmentation des mutations des microsatellites dans les cellules buccales des patients atteints de CEVADS et ont émis l'hypothèse que les patients âgés atteints de CEVADS pourraient abriter des niveaux plus élevés de populations cellulaires clonales de D7S1482-mutant.

Tableau 6. Principales caractéristiques des patients non-fumeurs/non-buveurs présentant un CE des VADS

Sexe	H < F	H = F	H<<F
Age	< 40	55	> 70
Site	Cavité Orale (langue)	Oropharynx	Cavité orale
HPV	-	+	-
Pronostic	Idem Pire ?	Bon	?

Par conséquent, les données épidémiologiques et cliniques suggèrent que les CE des VADS des patients non-fumeurs non-buveurs regroupent au moins 2 pathologies distinctes, l'une associée au HPV (oropharyngée) et l'autre indépendante de l'HPV, localisée à la cavité orale. De plus, il est probable que les tumeurs des patients non-fumeurs, non-buveurs HPV négatifs soient différentes chez les jeunes patients et les patients âgés.

3.3. Facteurs de risque

3.3.1. Actualités des agents cancérigènes

Le tabac et l'alcool sont les deux facteurs de risques principaux, de type environnementaux. Près de 75% des cancers des VADS sont liés à ces derniers. D'autres agents cancérogènes sont reconnus par le Centre International de recherche sur le Cancer (CIRC), qui reconnait des niveaux de preuve différents en fonction de localisations.

Tableau 7. Agents cancérogènes reconnus par le CIRC pour les CE des VADS

	CANCEROGENES AVEC PREUVES SUFFISANTES CHEZ L'HOMME	CANCEROGENES AVEC PREUVES LIMITEES CHEZ L'HOMME
Cavité orale	• Boissons alcoolisées, • Bétel avec tabac • Bétel sans tabac • HPV 16 • Tabagisme • Tabagisme passif	• HPV 18
Oropharynx	• HPV 16	
Pharynx	• Boissons alcoolisées • Bétel avec tabac • HPV type 16 • Tabagisme	• Amiante • Opium • Procédés d'impression • Tabagisme passif
Larynx	• Fumées acides • Inorganiques forts • Boissons alcoolisées • Amiante • Opium • Tabagisme	• HPV 16 • Production de caoutchouc • Gaz moutarde • Tabagisme passif

3.3.2. Particularités épidémiologiques des agents cancérogènes

• **Tabac** : le tabac -sous toutes ses formes, à fumer, priser ou chiquer - a été reconnu cancérogène certain (Groupe1) par le CIRC dès 1985 pour la cavité buccale, le pharynx et le larynx. De nombreuses études ont montré une association forte entre le tabagisme et les différentes localisations de CEVADS chez l'homme et la femme. Une méta-analyse de 2008 retrouve un Risque relatif (RR) de CE de la cavité orale de 3,43 / IC[2,37-4,94] pour les fumeurs et de 1,40 / IC[0,99-2,00] pour les anciens fumeurs. Le RR de CE du pharynx est de 6,76 / IC[2,86-16,0] pour les fumeurs et de 2,28 / IC[0,95-5,50] pour les anciens fumeurs. Ainsi que le RR de CE du larynx de 6,98 / IC [3,14-15,52] pour les fumeurs et de 4,65 / IC[3,35-6,45] pour les ex-fumeurs [38].

Le risque augmente avec le nombre de cigarettes par jour et la durée effective du tabagisme. Il diminue proportionnellement à la durée depuis l'arrêt.

Selon le CIRC, la fraction attribuable au tabac pour les cancers de la cavité orale et du pharynx était de 71,4% en 2015 (80,2% chez l'homme et 41,9% chez la femme) et la fraction attribuable au tabac pour les cancers du larynx était de 82,2% (84,2% chez l'homme et 67,8% chez la femme) [39]

Le tabagisme passif est reconnu comme cancérogène, avec des preuves limitées pour le pharynx et le larynx. Une analyse de 6 études cas-témoins en 2008 retrouve une augmentation significative du risque de cancers du larynx liée à un tabagisme passif d'au moins 15 ans (OR=2,58 / IC [1,20-5,57]) pour une exposition domestique et OR=2,07 / IC [1,04-4,11] pour une exposition dans le cadre du travail, ainsi qu'une augmentation du risque de cancers du pharynx (OR=4,13 / IC [1,43-11,89]).

• **Alcool** : l'effet cancérogène de l'alcool découle de l'acétaldéhyde qui est produit de façon endogène lors de son absorption. L'acétaldéhyde associé aux boissons alcoolisées est classé par le CIRC cancérogène certain avec des preuves suffisantes (Groupe 1) [41]. Certaines populations de l'Est Asiatique présentant des mutations du gène codant pour les enzymes de dégradation de l'alcool (alcool déshydrogénase : ADH) et de l'acétaldéhyde (aldéhyde déshydrogénase : ALDH) entraînant une accumulation de cette molécule ont donc un risque de cancer encore plus élevé [42].

Une étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis sur plus de 490.000 individus a retrouvé un RR de 1,52 / IC[1,01-2,27] pour les hommes consommant plus de 3 verres d'alcool par jour et un RR de 2,81 IC[1,29-6,11] pour les femmes consommant la même quantité [43]. Une méta-analyse de 2001 retrouve un RR pour une consommation journalière de plus de 100g d'alcool par jour, de 6,01 / IC [5,46-6,62] pour la cavité orale et le pharynx, et de 3,95 IC [3,43-4,57] pour le larynx [44]. Enfin, une étude de cohorte portant sur 492.960 sujets a retrouvé pour les cancers du pharynx en général un RR=2,32 / IC [1,29-4,18] concernant les hommes et un RR=1,97 IC [0,42-9,31] pour les femmes avec une quantité d'alcool consommée par jour de 3 verres [43].

• **Effet synergique du tabac et de l'alcool** : les consommations d'alcool et de tabac sont étroitement liées dans les populations, pour des raisons probablement culturelles, et en raison de la tendance des personnalités addictives à multiplier les addictions. De plus, les « gros fumeurs » (au nombre de paquet années (PA) élevés) boivent plus que les « petits fumeurs » au nombre de PA faible, et les « gros consommateurs » d'alcool fument plus que

les « petits buveurs ». Par ailleurs, en cas de consommation conjointe, les effets de l'alcool et du tabac sont synergiques et se multiplient au lieu de s'additionner. Ainsi, si le risque relatif de cancer de la cavité orale est similaire chez le « gros consommateur » de tabac (RR=5.8) ou d'alcool (RR=7,4), il tend vers la multiplication des deux valeurs avec un RR de 37,7 chez l'éthylotabagique. La production d'acétaldéhyde est augmentée par l'association tabac/alcool, ce qui est une explication avancée pour la synergie observée. L'éthanol pourrait également augmenter la perméabilité de la muqueuse aux cancérogènes [45].

Ainsi, en 2009, le taux de risque attribuable au tabac et à l'alcool est estimé à 64% pour les cancers de la cavité buccale et à 72% pour les cancers du pharynx. L'arrêt du tabac et de l'alcool pourrait prévenir 90% des cas de cancers du larynx. Pour l'hypopharynx le tabac et l'alcool jouent un rôle cancérogène certain, avec un rôle prédominant de l'alcool.

- **Le bétel** : se consomme mâché, et est en réalité un mélange composé de feuilles d'une plante grimpante nommée Bétel et de noix d'Arec, parfois associées à du tabac. Les nitrosamines contenues dans la noix d'Arec se mélangent à la salive et sont souvent responsables de lésions. Le CIRC a reconnu le bétel comme cancérogène certain dès 2003 pour la cavité buccale avec preuves suffisantes, avec ou sans tabac [41]. Le bétel est reconnu aussi comme cancérogène certain pour le pharynx lorsqu'il est associé au tabac. Une étude cas-témoins de 2003 retrouve un OR= 1,83 / CI [1,43-2,33] pour cette association [46].

• **L'HPV :** l'HPV 16 fait partie du groupe 1 du CIRC depuis 1995 [46] notamment en raison de son rôle dans la cancérogenèse des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus.

Le niveau de preuve de l'implication de l'infection à HPV16 dans certains cancers de la cavité orale est jugé suffisant depuis 1995, alors que les preuves restent limitées concernant le type HPV18. Le niveau de preuve du rôle de HPV16 dans le cancer oropharyngé est également reconnu depuis 2007 par le CIRC [46]. Son rôle dans le cancer du larynx a été retrouvé par quelques auteurs, cependant les preuves restent limitées. Les sérotypes 6 et 11 de l'HPV sont responsables de papillomatoses au niveau du larynx, cette papillomatose laryngée est une lésion précancéreuse du CE des VADS reconnue.

Les données du Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER), projet du National Cancer Institute (NIH) suggèrent qu'aux Etats-Unis, environ 18 % des CE des VADS étaient localisés dans l'oropharynx en 1973, contre 31% en 2004.De même, en Suède, la part des cancers oropharyngés liés à l'HPV a augmenté régulièrement, passant de 23% dans les années 70, à 57% dans les années 1990, et jusque 93% en 2007. Ainsi, progressivement l'HPV est devenu la cause principale de CE des VADS aux Etats-Unis, et en Europe du Nord.

Tableau 8. Classification des sérotypes de l'HPV selon leur niveau de cancérogénité établi par le CIRC [40]

	Agent cancérogène certain pour l'homme **Groupe 1**	Agent probablement cancérogène pour l'homme **Groupe 2A**	Agent potentiellement cancérogène pour l'homme **Groupe 2B**
Sérotype HPV	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59	68	26, 30, 34, 53, 66, 69, 67, 68, 70, 73, 82, 85 et 97

3.3.3. Autres facteurs de risque potentiels

Outre les facteurs de risques considérés par le CIRC comme ayant un niveau de preuves suffisant pour la survenue de cancers de la cavité orale, un certain nombre d'autres toxiques pourraient avoir un rôle potentiel dans ces cancers. Il s'agit d'une part des facteurs de risque ayant un niveau de preuve suffisant pour d'autres localisations de CE des VADS, d'autre part des facteurs de risques suspectés pour les CE des VADS ou spécifiquement pour la localisation oropharyngée.

a. Conditions prédisposantes :

- **Lésions précancéreuses** : les lésions prémalignes les plus courantes, notamment la leucoplasie, l'érythroplasie, le lichen plan buccal et la fibrose sous-muqueuse buccale, ont un potentiel variable de transformation maligne. L'OMS (2005) classe les lésions précancéreuses en fonction du degré de dysplasie: légère, modérée, sévère et carcinome in situ.
- **Anémie de Fanconi (FA)** : il s'agit d'un syndrome héréditaire caractérisé par une défaillance de la moelle osseuse causée par l'inactivation bi-allélique

de l'un des 17 gènes FANCA à FANCQ (FA Complementation Group A à Q). Elle est héritée selon un schéma autosomique récessif ou récessif lié à l'X. Les gènes FANC codent normalement des protéines qui participent à la stabilité génomique en réparant les pontages interbrins de l'ADN. Le risque de CE des VADS chez les patients souffrant d'anémie de Fanconi est environ 500 à 700 fois plus élevé que dans la population générale, la localisation la plus fréquemment observée étant le CE de la cavité orale. Le rôle de l'HPV dans le développement des cancers des VADS chez les patients atteints de FA reste controversé et des études supplémentaires sont nécessaires. Malgré cette controverse, la Fanconi Cancer Foundation recommande que les patients atteints de FA, qu'ils soient hommes ou femmes, reçoivent une vaccination contre le HPV dès le plus jeune âge.

- **Immunosuppression** : L'immunodépression du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est associée à un risque accru de CE de VADS chez les fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs dans une cohorte suisse de 7304 patients infectés avec un Ratio Standardisé d'Incidence (RSI) =4.1, IC / [2.1-7.4]. L'immunosuppression liée aux traitements post transplantation d'organe a également été évoquée comme facteur de risque potentiel. Néanmoins, il n'existe pas de données spécifiques aux CE de l'oropharynx.

- **Aspects socio-économiques** : Les CE des VADS touchent plus volontiers une population socialement défavorisée, en France et dans le monde. Les sujets dont le statut socio-économique est plus défavorisé présentent un risque plus élevé de CE des VADS, y compris l'oropharynx, après avoir ajusté le risque sur les habitudes associées tels que le tabagisme et la consommation

d'alcool. Une étude du réseau National des registres de cancers FRANCIM a démontré un surrisque de CEVADS chez les populations défavorisées en attribuant à chaque cas de CEVADS un niveau social mesuré par l'European Deprivation Index (EDI) en fonction de son lieu d'habitation.

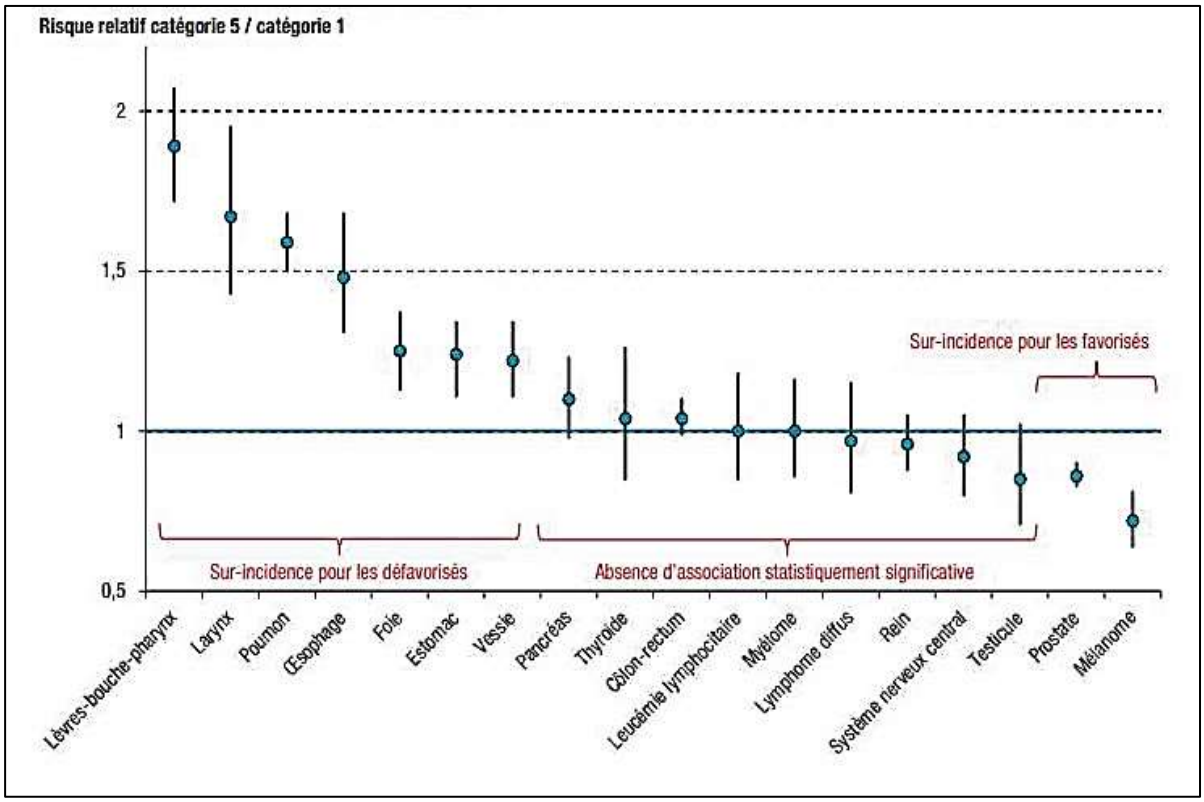

Figure 7. Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée (EDI =5) par rapport à la catégorie la plus favorisée (EDI=1) dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – hommes. [48]

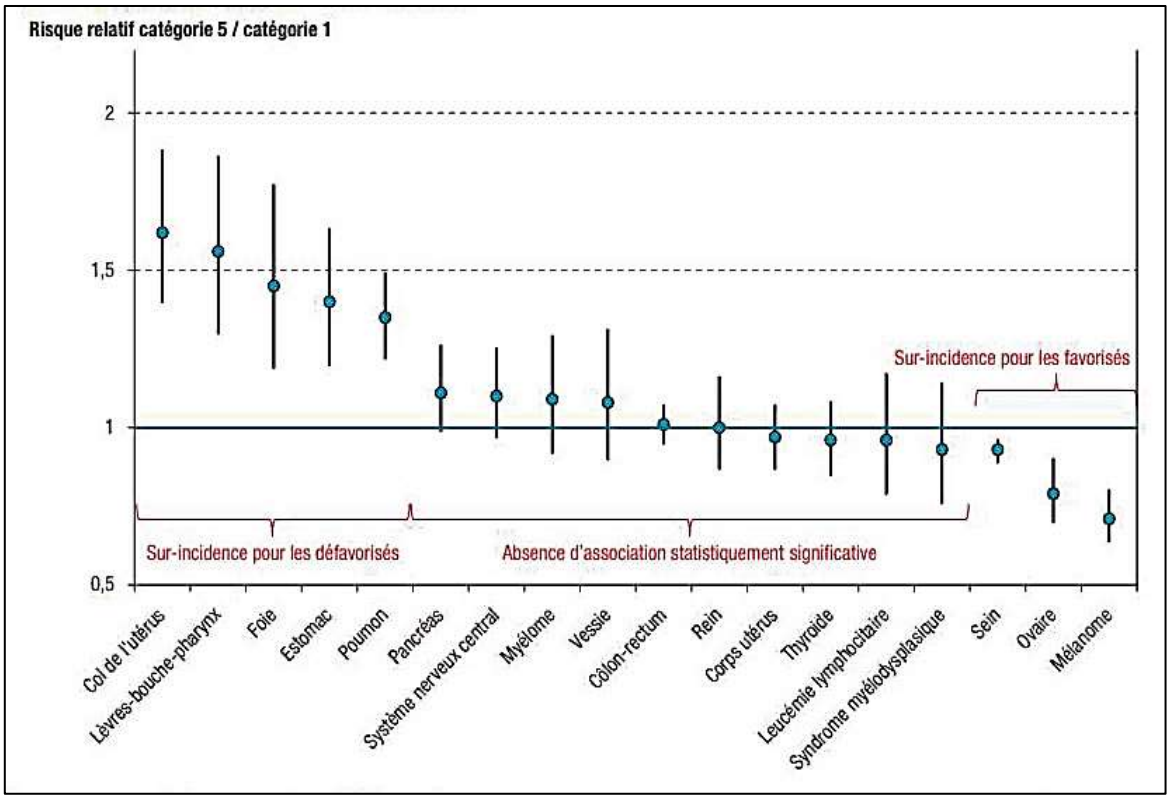

Figure 8. Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée (EDI =5) par rapport à la catégorie la plus favorisée (EDI=1) dans les registres du réseau FRANCIM entre 2006 et 2009 – femmes [48]

b. Facteurs de risques environnementaux :

- **Facteurs alimentaires** : de nombreuses études ont évoqué le régime pauvre en fruits, caroténoïdes ou légumes verts sont associés à un risque élevé de CEVADS. Une étude du consortium INHANCE colligeant 14.520 CEVADS de toutes les localisations et 2237 témoins à partir de 22 études cas-témoins a retrouvé un rôle protecteur de la consommation de fruits (OR = 0,52, IC [0,43-0,62] et de légumes (OR = 0,66, IC[0,49-0,90]. La consommation de viande rouge (OR = 1,40, IC [1,13- 1,74] et de viande transformée (OR = 1,37, IC [1,14-1,65] était associée à un risque plus accru de CE des VADS. D'autres études du consortium INHANCE ont trouvé un rôle protecteur pour la vitamine E, la vitamine C, les carotenoïdes, les folates. La consommation de produits

laitiers aurait également un rôle protecteur sur une étude cas témoins de 959 patients porteurs de CEVADS et 2877 temoins.

Les données concernant le thé sont contradictoires, rapporté parfois protecteur. Cependant la consommation de Maté chaud (classé groupe 2A par le CIRC) semble augmenter le risque de CE VADS, y compris celui de l'oropharynx, sur une récente méta-analyse de Weber Mello et al. avec un OR = 2.24; IC[1.74- 2.87]. Le café aurait également un rôle protecteur sur une méta-analyse de 2011 avec un méta-RR = 0.64 IC [0.51-0.80] pour les CE de la cavité orale et de l'oropharynx.

c. Expositions professionnelles :

Un certain nombre de toxiques professionnels sont suspects dans l'apparition des CE des VADS. Cependant des données propres à l'oropharynx manquent. En effet, ma majorité des études traite les cancers de la cavité orale et du pharynx comme une seule entité. D'autre part, les études disponibles sont difficiles à interpréter, en raison de la fréquence de la consommation de tabac et d'alcool associée.

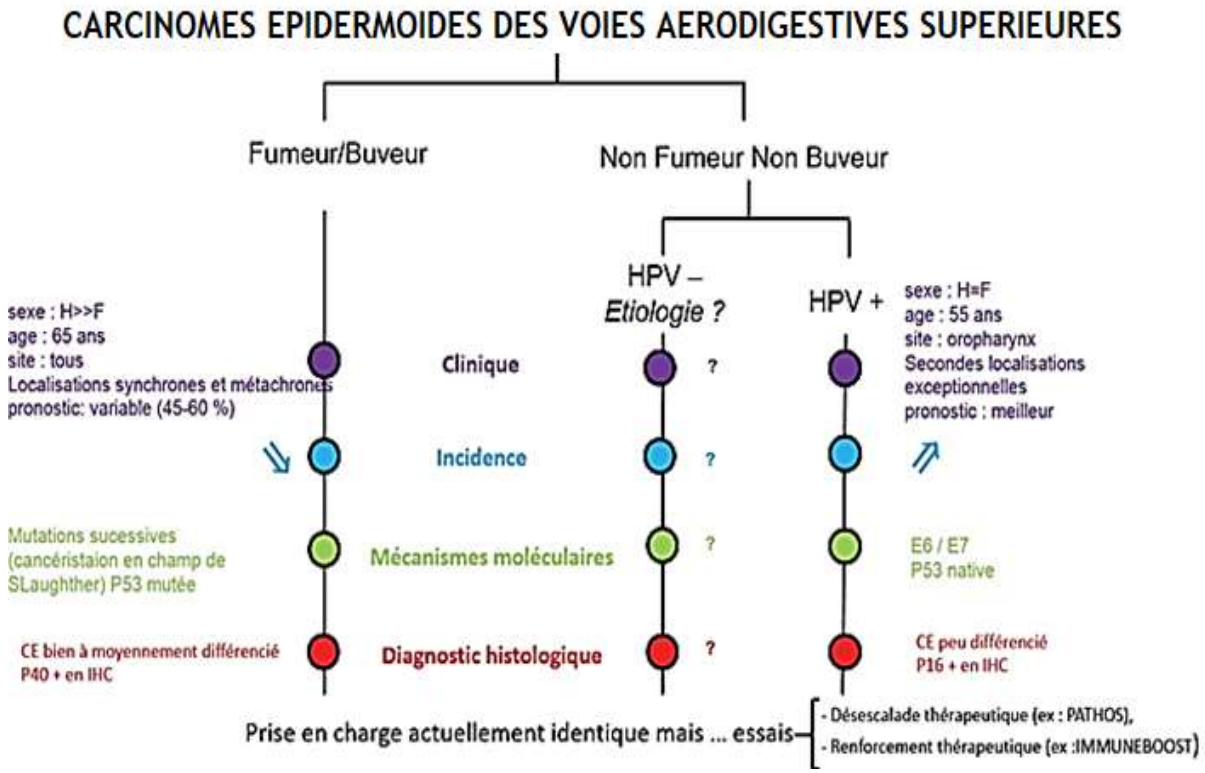

Figure 9. Résumé des connaissances épidémiologiques actuelles concernant les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS).

4. Diagnostic des CE oropharyngés HPV induits

Les CE oropharyngés HPV+ présentent une différenciation épidermoïde particulière : en effet, la plupart sont peu différenciés, présentant des cellules basaloïdes, indifférenciées, et des adénopathies volontiers kystiques. Actuellement, le diagnostic de CE oropharyngé HPV+ repose sur la mise en évidence d'ADN viral dans la tumeur. Ceci peut être réalisé par une technique d'hybridation in situ ou par PCR. Cependant, ces techniques sont couteuses et parfois complexes. L'expression de la protéine p16 en immunohistochimie peut être utilisée comme examen de dépistage. En effet, cette technique simple et peu couteuse est plus sensible, mais moins spécifique. Ces observations ont conduit à prendre en compte le statut HPV, estimé par la surexpression de p16 en immunohistochimie, dans la 8ème édition de la classification TNM.

4.1. Plans clinique, radiologique et histologique :

Les cancers de l'oropharynx incluant les cancers de l'amygdale (ou tonsille), de la base de la langue, du palais mou et de la paroi pharyngée, sont souvent associés à l'infection à HPV alors que les cancers du larynx et de l'hypopharynx sont fortement associés à l'addiction alcoolo-tabagique. Ce principal facteur de risque des cancers de l'oropharynx HPV négatifs est moins fréquemment retrouvé chez les patients ayant un carcinome oropharyngé HPV positif, la différence étant significative pour la consommation d'alcool. L'existence d'une synergie entre HPV et intoxication alcoolo-tabagique reste controversée.

Les patients atteints d'un cancer oropharyngé HPV positif sont globalement plus jeunes de cinq à dix ans comparés à ceux HPV négatifs.

Plusieurs études ont montré une association entre ces cancers et certains comportements sexuels notamment la précocité des premiers rapports sexuels, des antécédents de verrues génitales, l'utilisation peu fréquente de préservatifs, le nombre de partenaires sexuels et les pratiques orogénitales. Certains auteurs pensent que le changement de comportement sexuel a contribué à l'augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx associés aux HPV dans les populations plus jeunes. Les femmes ayant un antécédent de carcinome in situ ou de cancer du col de l'utérus et leurs partenaires ont également un risque accru de développer un cancer de l'oropharynx HPV positif, ce qui suggère également une transmission orogénitale sans toutefois exclure la possibilité d'une transmission par contact buccal.

Sur le plan radiologique, les patients porteurs de CEOP HPV+ tendent à développer des adénopathies kystiques.

Des caractéristiques notables ont été observées chez les patients atteints de cancers ORL en fonction de leur statut HPV. Sur le plan histopathologique, les cancers ORL HPV+ sont plutôt moins différenciés, de type basaloïde.

Les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx HPV+ présentent donc des caractéristiques particulières et constituent une entité originale dans le groupe des cancers des VADS. Le tableau suivant résume les principales caractéristiques des patients porteurs HPV+/HPV-.

Tableau 9. Principales caractéristiques des patients HPV positifs et HPV négatifs

	HPV positif	HPV négatif
Biologie	p53 : augmentation du catabolisme (E6) pRb : augmentation du catabolisme (E7) Expression anormale de $p16^{INK4a}$	Inactivation de p53 par mutations Pas de dégradation de pRb Voie $p16^{INK4a}$ -CyclineD1/CDK-pRb inactivée : $p16^{INK4a}$ non exprimée
Âge	Patients plus jeunes (45–55 ans)	Patients plus âgés (55–65 ans)
Stade OMS	Bon	Mauvais
Facteurs de risque	Sexuels : nombre de partenaires, âge précoce des premiers rapports, sexe oral	Alcool/Tabac
Adénopathies	Kystiques	Tissulaires
Anatomopathologie	Carcinome épidermoïde peu différencié ou basaloïde	Carcinome épidermoïde moyennement ou bien différencié
Pronostic	« Bon »	Mauvais

4.2. Biologie moléculaire et phénotype :

4.2.1. Détection des marqueurs virologiques directs et indirects

Comme nous l'avons détaillés plus haut, de nombreuses méthodes permettant la mise en évidence de l'ADN des HPV-HR dans le tissu tumoral sont disponibles. Une des premières, mentionnée dans la littérature sur les cancers oropharyngés, est l'hybridation in situ qui utilise des sondes spécifiques permettant de préciser la localisation cellulaire de l'ADN viral. Cependant, la polymerase chain reaction (PCR) suivie d'hybridation avec des sondes spécifiques est la technique la plus sensible et la plus utilisée, et de nombreuses trousses sont commercialisées. Elle est facilement réalisable à partir de biopsies déposées dans un milieu de transport ou directement congelées. Elle peut être effectuée rétrospectivement à partir de tissus inclus en paraffine mais sa sensibilité est alors moins bonne que sur des tissus frais ou congelés. La détection des ARN messagers E6/E7, reflétant l'expression des oncoprotéines virales, est plus informative et plus pertinente pour stratifier les cancers associés aux HPV-HR. Les prélèvements doivent alors être déposés dans des milieux permettant la conservation des ARNm qui sont labiles et ne peuvent être détectés efficacement dans des coupes incluses en paraffine.

La détection de la protéine p16INK4a (communément dénommée p16) en immunohistochimie, conséquence de la dégradation de pRb par E7, peut constituer un complément diagnostique indirect contributif à la détection d'ADN permettant de confirmer l'association de la tumeur avec un HPV-HR, notamment chez les patients ayant d'autres facteurs de risque surtout quand la détection des ARN messagers n'est pas possible.

Plusieurs études ont montré que, dans la majorité des cas, les tumeurs associées aux HPV expriment la p16. Cependant, il faut souligner qu'une partie des tumeurs p16 positives sont HPV négatives. La détection de la p16 seule n'apparaît donc pas suffisamment fiable afin d'établir un diagnostic de cancer ORL associé aux HPV et devrait être associée à la détection de l'ADN viral. Les profils des altérations chromosomiques des cancers de l'oropharynx HPV positifs semblent globalement similaires à ceux des cancers du col de l'utérus mais présentent plus de différences avec ceux des cancers de l'oropharynx HPV négatifs. Les délétions et pertes alléliques sont plus fréquentes dans les tumeurs HPV négatives. Par exemple, des délétions en 3p et 5q et des amplifications en 11q sont seulement fréquentes dans les cancers de l'oropharynx HPV négatif.

Les profils d'expression sont corrélés avec ces données. Les régions touchées concernent souvent des gènes impliqués notamment dans le cycle et la croissance cellulaires. L'inactivation des voies p53-MDM2 et p16INK4a-Cycline D1/CDK4/6-pRb est commune, résultant de mutations, délétions, méthylation (9p21, CDKN2A codant p16INK4a) ou amplification (11q13, CCND1 codant la cycline D1) dans les cancers HPV négatifs ou résultant de l'expression de E6 et E7 HR (dégradation de p53 et pRb, activation des CDK) dans les cancers HPV positifs. La Figure suivante résume des voies d'oncogenèse des cancers HPV- / HPV+.

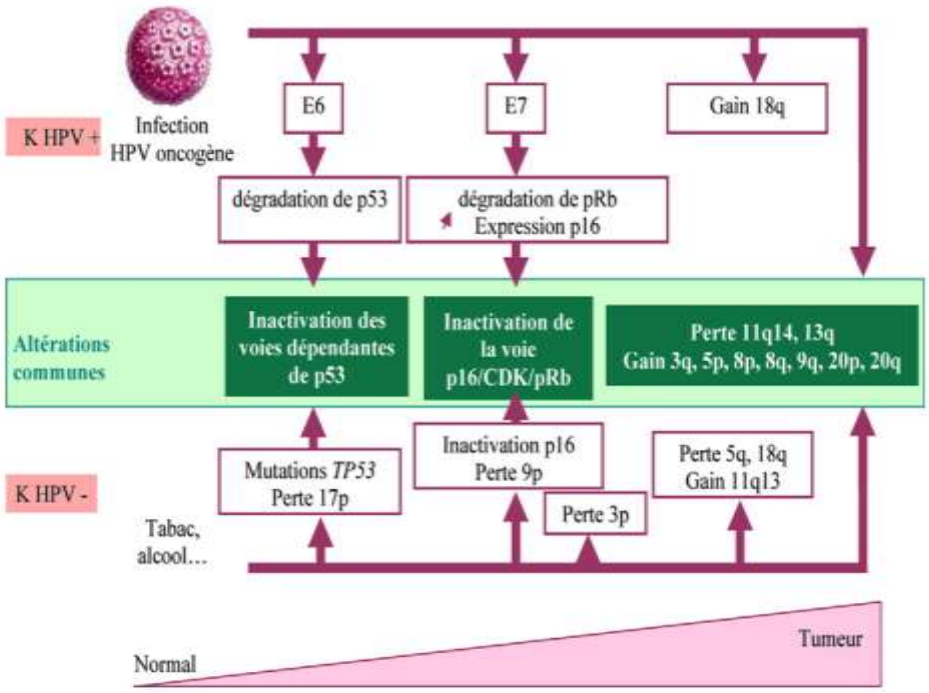

Figure 10. Modèle de l'oncogenèse des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Adapté de Smeets et al

4.2.2. A la recherche des biomarqueurs

La recherche de biomarqueurs permettant une stratification fine dans un but pronostic et/ou d'optimisation thérapeutique est un challenge essentiel. Certains groupes ont proposé des stratifications supplémentaires en fonction de p53, p16INK4A, EGFR, la cycline D1 ou encore p21WAF1, un autre inhibiteur du cycle cellulaire. La présence d'une p53 sauvage, l'expression de p16INK4A et de p21WAF1 seraient associées à un meilleur pronostic.

4.3. Classification TNM

4.3.1. Généralités :

C'est à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), dans les années 1940, que la classification TNM des cancers a été conçue par le Professeur Pierre Denoix. Cette classification est basée sur la propagation anatomique de la maladie au niveau local (T), régional (N) et à distance (M) Chaque lettre est affectée d'un

coefficient reflétant la propagation de la maladie. La tumeur primitive (T) est cotée de « 0 à 4 » en fonction du volume de la lésion et de ses extensions aux organes de voisinage, les ganglions (N) de « 0 à 3 » en fonction de leur nombre, de leur volume et parfois de leur topographie. L'extension à distance (M) est cotée « 0 ou 1 » en fonction de la présence ou de l'absence de métastases. En fonction du type tumoral, les paramètres T/N/M peuvent être combinés pour établir un stade plus synthétique, allant de I à IV, qui reflète l'extension globale de la maladie. Cette nomenclature a été principalement conçue pour donner un langage standardisé à la communauté médicale et scientifique mais joue également 2 autres rôles majeurs en informant sur le pronostic et en participant à la codification des indications thérapeutiques.

Initialement fondé sur des données strictement cliniques (cTNM) appréciées par l'examen clinique et l'imagerie, dont le rôle n'a cessé d'augmenter dans le temps, ce système ne s'adressait qu'à des tumeurs jamais traitées. Par la suite, une classification pathologique (pTNM) dédiée aux patients opérés a été développée.

Dès la conception de la classification TNM, l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fut l'organisme en charge de la diffuser et de la faire évoluer. A la fin des années 80, plusieurs autres organisations dont la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO), l'American Joint Committee for Cancer (AJCC) et l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ont rejoint l'UICC afin de produire des classifications communes. Ces classifications sont régulièrement actualisées sur la base des travaux scientifiques publiés. Des propositions de modifications peuvent être

directement adressées à l'un des 21 comités TNM nationaux ou régionaux (UICC TNM Project).

Depuis la version initiale, plusieurs révisions de la classification TNM des cancers de la tête et du cou ont été publiées et celle utilisée actuellement est la septième édition qui date de 2009. Une huitième version a récemment été adoptée en cancérologie des VADS et a été mise en application début 2018.

4.3.2. Limites de la classification TNM :

Bien que la classification TNM se soit imposée comme la nomenclature internationale et en dépit de ses nombreux avantages, il est évident que cette classification n'est pas parfaite. En effet, certaines tumeurs avancées peuvent avoir une évolution plus favorable que des tumeurs de stades précoces, deux tumeurs de même stade, peuvent avoir des pronostics significativement distincts. Les imperfections de cette classification s'expliquent principalement par le fait qu'elle ne prend en compte que des paramètres anatomiques relatifs à la propagation tumorale, les caractéristiques biologiques de la tumeur et de l'hôte étant occultées. Le recours à des paramètres histologiques et/ou moléculaires (degré de malignité, récepteurs hormonaux, modifications des chromosomes ou d'oncogènes, signature génétique, etc.) a permis d'améliorer l'évaluation du pronostic de certains cancers comme le cancer du sein ou de la prostate. Néanmoins, ces avancées ne concernent qu'un nombre limité de types tumoraux, la classification TNM étant l'unique système disponible pour la grande majorité des cancers, dont les cancers des VADS.

4.3.3. Problématique soulevée par classification TNM précédemment dédiée aux cancers de l'oropharynx (COP) (7ème édition)

A l'instar des éditions précédentes, la 7ème édition de la classification TNM a été développée à une période où le rôle des papillomavirus oncogènes en tant qu'agent étiologique de COP n'était pas aussi clair qu'actuellement.

Les populations étudiées pour établir cette 7éme édition étaient majoritairement atteintes de cancers liés à l'intoxication alcoolo-tabagique alors qu'il est maintenant avéré que les COP HPV+ représentent une part croissante de l'ensemble des COP voire la part majoritaire dans certains pays.

Si cette classification anatomique est toujours adéquate pour les COP HPV-, il est désormais évident qu'elle n'était pas adaptée aux COP HPV+ dont l'histoire naturelle, la présentation clinique et le pronostic diffèrent radicalement.

En effet lorsque l'on se réfère à la 7ème édition TNM, l'écrasante majorité des COP HPV+ sont classés en stade IVa (environ 75%) mais leur pronostic demeure comparable à celui des stades moins avancés (stade I-III) alors qu'il devrait théoriquement être sensiblement moins bon. Par conséquent, de nombreuses équipes ont essayé d'établir une nouvelle classification plus adaptée aux spécificités des COP HPV+.

4.3.4. 8ème édition de la classification TNM des carcinomes de l'oropharynx (COP) :

Plusieurs études rétrospectives portant spécifiquement sur des COP HPV+ ont permis d'établir des classifications plus ou moins efficientes. Certaines n'utilisent que des paramètres liés à l'extension anatomique de la tumeur alors que d'autres incluent des facteurs pronostiques non-

anatomiques pertinents tels que le tabagisme ou l'âge qui semblent influencer la survie. Parmi ces différentes classifications, celle développée par l'ICON-S (International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging) a très récemment été retenue en tant que 8éme édition de la TNM pour les COP HPV+.

Tableau 10. 8ème classification TNM des cancers de l'oropharynx p16+

Stades T communs à cTNM et pTNM pour les cancers oropharyngés p16+	Stades N cliniques pour les cancers oropharyngés p16+	Stades N anatomopathologiques pour les cancers oropharyngés p16+
T0 : pas de primitif identifié T1 : tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe[a] T2 : tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe[a] T3 : tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte Invasion du larynx, des muscles[a, b] T4 : tumeur envahit une des structures suivantes : larynx[b], musculature profonde/extrinsèque de la langue, muscle ptérygoïdien médian, palais osseux, mandibule, *muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou engaine l'artère carotide*[c]	N0 : Pas d'adénopathie N1 : *Une ou plusieurs adénopathies ispilatérales < 6 cm* N2 : *adénopathie controlatérale ou bilatérales < 6 cm* N3 : *adénopathie > 6 cm*	pN0 : pas d'adénopathie métastatique pN1 : ≤ *4 adénopathies métastatiques* pN2 : > *4 adénopathies métastatiques*

En italique, les éléments modifiés par rapport à la 7e édition TNM.

[a] Les classifications T1, T2 et T3 sont identiques pour les deux entités (p16– et p16+).

[b] L'extension à la surface linguale de l'épiglotte de tumeurs primaires de la base de langue ou de la vallécule ne constitue pas une invasion du larynx.

[c] T4b pour les cancers oropharyngés p16–.

Tableau 11. Groupes pronostiques selon la 8ème TNM pour les COP p16+

TNM clinique				
	Stade N			
stade T	N0	N1	N2	N3
T0	N/A	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III
TNM anatomo-pathologique				
	Stade N			
stade T	N0	N1	N2	
T0	N/A	I	II	
T1	I	I	II	
T2	I	I	II	
T3	II	II	III	
T4	II	II	III	

a. cTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits :

La classification publiée en 2016 par l'ICON-S a été proposée à l'UICC/AJCC puis retenue en tant que 8ème version de la classification cTNM pour les COP HPV+. La nouvelle édition distingue donc les COP en fonction du statut HPV. Le statut HPV est déterminé sur la base de la surexpression de la protéine p16 en immunohistochimie. La classification cTNM est applicable quelles que soient les modalités de traitement choisies. Les catégories T sont restées inchangées, à l'exception de la disparition des Tis (carcinomes in situ) et des sous-catégories T4a et T4b qui ont été regroupées en un groupe (T4), leurs courbes de survie étant comparables chez les COP HPV+. Le T0 a été supprimé de la classification des COP HPV-, étant donné que lorsqu'une lésion

oropharyngée est identifiée dans le bilan d'une adénopathie sans porte d'entrée, il s'agit d'un COP HPV+ dans l'immense majorité des cas.

Les catégories « N » ont été profondément refondées afin de former des groupes ayant une survie homogène : les adénopathies cervicales inférieures à 6 cm (unique ou multiples mais homolatérales) sont regroupées dans une seule et même catégorie « N1 ». L'existence d'une ou plusieurs adénopathies ***controlatérales ou bilatérales*** constitue le groupe « N2 ». Enfin la présence d'une adénopathie ***de plus de 6 cm,*** constitue la catégorie N3. Ces différences stades, de N0 à N3, se caractérisent par des probabilités de survie décroissantes. Les patients présentant des métastases au diagnostic constituent le stade IV, caractérisé par un pronostic défavorable indépendamment du T et du N.

En ce qui concerne les COP non liés à l'HPV, la classification de référence reste la 7éme TNM

b. pTNM dédiée aux cancers de l'oropharynx HPV induits :

Un modèle distinct développé par Haughey et al. à partir d'une cohorte de patients uniquement traités par chirurgie (suivie ou non de radiothérapie ou de chimiothérapie) a été sélectionné en tant que nouvelle pTNM. Il est basé sur le nombre de ganglions envahis. L'extension régionale est classée « N1 » lorsque le nombre de ganglions métastatiques est compris entre 1 à 4 et « N2» au-delà de 5. Un regroupement spécifique de stades « T » et « N » en 3 stades pronostiques a été réalisé (**Stade I : T1-3, N0-2b ; Stade II : T1-3N2c ; Stade III : T4 ou N3**). Comme dans la cTNM, les patients présentant des métastases au diagnostic constituent le stade IV.

5. Actualités du traitement

Comme évoqué précédemment, les CE des VADS induits par les HPV constituent une entité clinique et pronostic distincte des autres tumeurs épidermoïdes des VADS. Actuellement, il n'existe aucune recommandation pour traiter différemment les cancers des VADS relatifs à un ou plusieurs HPV et les cancers classiquement causés par une consommation d'alcool et/ou de tabac. Par ailleurs, peu d'études cliniques se sont intéressées aux réponses induites par les différentes thérapeutiques selon le statut HPV de la tumeur.

5.1. Chirurgie :

L'avènement de la chirurgie mini-invasive trans-orale, qu'elle soit laser ou robotisée, a permis des progrès considérable dans la prise en charge des patients présentant des COP de stade T1/T2. Dans les dix dernières années, cette approche chirurgicale a permis de réduire la morbimortalité consécutive à la chirurgie carcinologique des VADS, tout en augmentant le nombre de préservations d'organes. La chirurgie trans-orale robotisée semble être une thérapeutique indiquée dans la prise en charge des patients présentant un carcinome épidermoïde de l'oropharynx, puisque ces patients sont majoritairement plus jeunes, non-fumeurs, et qu'ils bénéficient de bons taux de survie. Bien que la chirurgie robotisée ait un coût très élevé par rapport à la chirurgie ouverte, le faible taux de complications et de mortalité, la réduction du temps opératoire, les bons résultats en termes de chirurgie carcinologique et la diminution des troubles post-opératoires de la déglutition, en font une technique de choix rapidement devenue populaire.

Par ailleurs, il semblerait que la résection chirurgicale robotisée permette de diminuer les doses d'irradiation post-chirurgicale, avec un

contrôle similaire de la maladie tout en diminuant les comorbidités inhérentes aux traitements complémentaires. Une étude clinique (ECOG 3311) est actuellement en cours aux Etats-Unis, afin de comparer la prise en charge chirurgicale et non chirurgicale chez les patients porteurs d'une tumeur HPV+.

5.2. Chimiotherapie

Le Cisplatine est la molécule la plus utilisée en chimiothérapie, avec les meilleurs résultats pronostiques permettant d'observer des taux de survie de 90% à 3 ans. Cet agent est notamment utilisé dans le traitement des tumeurs avancées et/ou non résécables, et reste le traitement recommandé dans les protocoles de préservation d'organes. Cependant, ces thérapies engendrent de nombreux effets secondaires, tels qu'une xérostomie ou une dysphagie. Ils ont également une neurotoxicité non négligeable et provoquent des insuffisances rénales.

D'autres molécules sont régulièrement utilisées, seules ou en association, comme le Carboplatine, le 5-Fluoro-Uracile ou les taxanes. La tendance actuelle est évidemment à la recherche de molécules ciblant précisément les cellules tumorales, afin de diminuer au maximum les effets secondaires et les comorbidités. Aucun agent de chimiothérapie n'a pour l'instant montré d'efficacité supérieure par rapport à un autre dans le traitement des carcinomes épidermoïdes HPV-induites.

5.3. Radiotherapie

La radiothérapie externe fait partie de la prise en charge habituelle des cancers des VADS, dans le cadre d'un traitement multimodal. Cette discipline a également connu des avancées récentes, avec l'apparition de l'IMRT (Radiothérapie à Intensité Modulée), qui permet de mieux cibler les zones

d'irradiation et de diminuer la dose de rayons reçue par les cellules non tumorales. La radiothérapie externe a encore beaucoup d'effets secondaires sur les patients atteints de tumeurs ORL, parmi lesquels la xérostomie, la dysphagie, la fibrose tissulaire, sont les plus invalidants. Les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie cervico-faciale ont davantage de risques de développer une occlusion carotidienne ou de faire un AVC. En plus de l'altération de leur qualité de vie suite à un traitement par radiothérapie, on observe chez certains de ces patient "long-survivants" des cancers induits par l'irradiation.

Néanmoins, il semble que la réponse immunitaire de l'hôte aux traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie soit différente chez les patients porteurs de CE HPV-induits. L'une des hypothèses évoquées est la présence du gène TP53 natif dans les CE HPV-induits, permettant la synthèse d'une p53 fonctionnelle. Si grâce à certains agents thérapeutiques, celle-ci n'est pas dégradée par l'oncoprotéine virale E6, elle permet aux cellules tumorales de se diriger vers une apoptose normale induite par la radio et/ou la chimiothérapie.

De nombreuses études ont montré qu'une approche chirurgicale première, suivie d'une radio et/ou chimiothérapie, permettait d'obtenir un bon contrôle de la maladie. Le problème majeur de ces protocoles thérapeutiques reste les effets secondaires inhérents aux traitements chirurgicaux et non chirurgicaux.

5.4. Désescalade des drogues associée a la radiothérapie :

Une des voies de désescalade thérapeutique potentielle est le remplacement du cisplatine utilisé concomitamment à la radiothérapie par du

cétuximab, supposé aussi efficace et mieux toléré. Plusieurs études de phase III ont été conçues pour comparer le cétuximab associé à une radiothérapie à la dose standard avec une chimioradiothérapie à base de cisplatine dans les cancers de l'oropharynx p16+ de stade III-IV. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 12.

Tableau 12. Essais évaluant la substitution du cisplatine par du cétuximab

Étude	Année de publication	Design	Schéma testé	Nombre de patients inclus	Critères d'inclusion	Gestion du tabagisme	Objectif principal	Résultats en survie globale
RTOG 1016 (NCT01302834) [9]	2019	Phase III	RT+CDDP 100 mg/m² vs. RT+cétuximab	987	T1T2-N1N2 T3T4-N2N3	Indifférent	Survie globale	À 5 ans : 84,6 % dans le bras CDDP vs. 77,9 % dans le bras cétuximab (p=0,016)
De-Escalate (NCT01874171) [10]	2019	Phase III	RT+CDDP 100 mg/m² vs. RT+cétuximab	334	T3T4N0 TxN+	Exclusion si > 10 PA	Toxicités aiguës et tardives	À deux ans : 97,5 % dans le bras CDDP vs. 89,4 % dans le bras cétuximab (p<0,01)
TROG 12.01 (NCT01855451)	Non encore publié	Phase III	RT+CDDP 100 mg/m² vs. RT+cétuximab	200	T3-N0N2 T1T2-N1N2	Exclusion si > 10 PA	Toxicités aiguës et tardives	Non encore publiés

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; RT : radiothérapie ; CDDP : cisplatine ; PA : paquet-année.

Les résultats de deux de ces essais de phase III ont été publiés dans le premier numéro de l'année 2019 du Lancet. Il est à noter que la plupart excluaient les patients en cas de tabagisme significatif. En effet, il a été démontré que le risque de rechute était significativement accru en cas de tabagisme supérieur à 10-20 paquets-années (PA).

➔ Dans le premier essai Radiation Therapy Oncology group (RTOG)1016, 987 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx p16+ de stade III-IV ont été randomisés entre une radiothérapie accélérée de 70Gy en six semaines avec deux cycles de cisplatine concomitant (100 mg/m2 à J1 et J22) et le même schéma d'irradiation avec du cétuximab concomitant aux doses classiques. L'objectif principal était de montrer une non-infériorité du cétuximab en termes de survie globale. Les patients dans le bras radiothérapie-cétuximab

avaient un taux de survie globale à 5 ans significativement inférieur à ceux du bras radiothérapie-cisplatine (hazard ratio [HR] = 1,45 ; IC95 [intervalle de confiance à 95 %] = 1,03-2,05 ; p = 0,016). Il en était de même pour la survie sans progression (SSP) et le taux de rechute locorégionale. Le taux de toxicité de grade 3-4 était similaire entre les deux bras (77,4 % contre 81,7 % ; p = 0,16). Il n'y avait pas non plus de différence en termes de complications à long terme.

➔Les auteurs de l'essai randomisé DE-ESCALaTE arrivent aux mêmes conclusions. Dans cet essai de phase III mené au Royaume Uni entre 2011 et 2016, 334 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx p16+ à faible risque selon classification de Ang (tabagisme de moins de dix PA), de stade III-IVa selon L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 7th, ont été randomisés entre une radiothérapie de 70Gy en sept semaines avec trois cycles de cisplatine concomitant (100 mg/m2 à J1, J22 et J43) et le même schéma d'irradiation avec du cétuximab concomitant aux doses classiques. L'objectif principal était le nombre total de cas de toxicité sévère (grade 3-5) à 24 mois de la fin du traitement. L'hypothèse était que celui-ci serait réduit de 25 % dans le bras radiothérapie-cétuximab. À 24 mois, le nombre moyen d'événements cumulés en rapport avec une toxicité sévère, aiguë ou tardive, était de 4,8 dans les deux bras (p = 0,98). En revanche comme dans l'essai RTOG 1016, le taux de survie globale à 2 ans était inférieur dans le bras radiothérapie-cétuximab (89,4 % contre 97,5 % ; HR = 5 ; IC95 = 1,7-14,7 ; p = 0,001). Le taux de rechute à 2 ans était également plus élevé dans le bras expérimental (16,1 % contre 6 % ; HR = 3,4 ; IC95 = 1,6-7,2 ; p = 0,0007).

➔ L'impact du traitement sur la qualité de vie était le même dans les deux bras.

➔ Les résultats de ces deux études suggèrent donc que le traitement standard des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par les HPV éligibles au cisplatine doit rester une chimioradiothérapie à base de cisplatine.

➔ L'association radiothérapie-cétuximab n'était pas mieux tolérée et moins efficace. Cette association reste cependant le traitement de choix pour les patients inéligibles au cisplatine. Dans les deux essais, le statut HPV a été évalué à l'aide de l'expression de p16 par immunohistochimie. Ceci peut être considéré comme une limitation dans la mesure où jusqu'à 20 % des cancers p16 + peuvent en fait ne pas être induits par les HPV en technique de PCR, considérée comme le gold standard. Cependant, dans De-ESCALaTE les patients qui étaient atteints de cancer p16+ induit par les HPV avaient un taux de survie similaires à ceux qui étaient p16 + non-induits par les HPV.

5.5. Désescalade de la dose de radiothérapie :

a. Réduction de la dose de radiothérapie après chimiothérapie d'induction :

Plusieurs chercheurs ont fait l'hypothèse qu'une réduction de la dose de radiothérapie serait réalisable et sûre chez certains patients atteints de cancer induit par l'HPV grâce à l'utilisation de la chimiothérapie d'induction comme moyen de sélection des patients. La logique qui sous-tend cette approche est appuyée par les points suivants :

➔ Premièrement, de nombreux essais ont validé le concept selon lequel la réponse à la chimiothérapie prédit la réponse à une radiothérapie ultérieure.

- ➔ Deuxièmement, les tumeurs induites par l'HPV sont supposées être plus radiosensibles que les tumeurs non-induites par l'HPV.
- ➔ Enfin, des doses comparables à celles d'une radiothérapie adjuvante seraient suffisantes pour traiter les patients atteints d'une maladie devenue infra-clinique. Plusieurs études basées sur cette stratégie sont en cours et certaines ont déjà été publiées. Toutes sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13. Essais étudiant la réduction de la dose de radiothérapie après chimiothérapie d'induction chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par les HPV

Étude	Année de publication	Design	Nombre de patients inclus	Critères d'inclusion	Schéma	Objectif principal
ECOG 1308 (NCT01084083)	2017	Phase II Non randomisée	80	Stades III–IV	**Induction :** 3 cycles de paclitaxel, cisplatine et cétuximab administrés à 21 jours d'intervalle puis : Si RP ou RC : IMRT 54Gy + cétuximab Sinon : IMRT 69,3Gy + cétuximab	SSP à 2 ans 80 % pour les patients dans le bras 54 Gy
Chen et al. (NCT01716195)	2017	Phase II Non randomisée	45	Stades III–IV	**Induction** : 2 cycles de paclitaxel et carboplatine administrés à 21 jours d'intervalle puis : • Si RC ou RP : IMRT 54Gy + CDDP hebdomadaire • Sinon : IMRT 60Gy + CDDP hebdomadaire	SSP à 2 ans 92 % bras 54 Gy
OPTIMA (NCT02258659)	2019	Phase II Non randomisée	62	Stades II–III–IV	Patients stadifiés en haut/bas risque selon le TNM **Induction** : 3 cycles de nab-paclitaxel et carboplatine administrés à 21 jours d'intervalle puis : • Si réponse > 50 % et bas risque : IMRT 50 Gy seule. • Si haut risque avec réponse > 50 % ou bas risque avec réponse 30–50 % : IMRT 45Gy + CDDP hebdomadaire • Sinon : IMRT 75Gy + CDDP Hebdomadaire	SSP à 2 ans 93,5 % pour les hauts risques 100 % pour les bas risques
QUARTERBACK (NCT01706939)	2017 (résultats préliminaires sur 44 patients)	Phase III randomisée	365	Stades III–IV	**Induction** : 3 cycles de TPF administrés à 21 jours d'intervalle puis. Si RP ou RC : randomisation RT 70Gy + Carboplatine Vs 56Gy + Carboplatine	SSP et LRR à 3 ans

CI : chimiothérapie d'induction, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, CDDP : cisplatine, SSP : survie sans progression, LLR : rechute locorégionale, TPF : docétaxel, cisplatine et 5-FU.

L'essai 1308 de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1308 (NCT01084083), de phase II, publié a examiné une stratégie de la réduction de la dose de radiothérapie basée sur la réponse à une chimiothérapie d'induction chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par l'HPV de stade III–IV résécable. Dans cette étude, 80 patients ont été inclus. Ils recevaient trois cycles de chimiothérapie à base paclitaxel, cisplatine et cétuximab. Ceci était suivi de cétuximab hebdomadaire et d'une plus faible dose de rayonnement (54 Gy) chez les patients en situation de réponse complète. Les patients en situation de réponse partielle clinique ou de maladie stable au niveau du site primitif recevaient un schéma thérapeutique plus agressif, avec une radiothérapie de 69,3 Gy en fractions de 2,1 Gy associé à du cétuximab concomitant. Le suivi médian était de 23 mois. Les estimations de la probabilité de progression sans maladie à deux ans pour les 51 patients en situation de réponse complète traités avec une dose réduite étaient de 80 % (IC à 95 % de 0,65 à 0,89). En ce qui concerne la toxicité, les données étaient limitées à 51 patients (42 traités avec une faible dose de rayonnement et neuf avec une dose standard). À 12 mois, significativement moins de patients traités par irradiation de 54 Gy avait des difficultés à avaler des solides (40 % contre 89 % ; = 0,011) ou une nutrition altérée (10 % contre 44 % ; p = 0,025). L'interaction entre la toxicité et une maladie plus évoluée n'a pas été rapportée.

Chen et. al. ont réalisé un essai de phase II de groupe unique (NCT01716195), dans lequel 45 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx p16+ de stade III/IV recevaient deux cycles de chimiothérapie d'induction à base de paclitaxel et carboplatine administrés à 21 jours d'intervalle, suivis

d'une irradiation avec du paclitaxel hebdomadaire 30 mg/m2. La dose de radiothérapie était réduite chez les patients en situation de réponse complète ou partielle (54 Gy, n = 24), mais également chez ceux en situation de réponse moins que partielle ou nulle (n = 20, 60 Gy au lieu des 70 Gy standard). Tous les patients avaient terminé la chimiothérapie d'induction, sauf un patient ayant souffert d'une réaction allergique au paclitaxel, a été traité par carboplatine seul. Trente-sept patients sur 45 (84 %) avaient reçu tous les cycles prévus de paclitaxel hebdomadaire pendant la radiothérapie. Sept autres (16 %) avaient eu une réduction de dose pour diverses raisons (toxicité, raisons sociales ou personnelles). À un suivi médian de 30 mois, un patient était atteint de métastases à distance et trois d'une récidive locorégionale. Tous ces patients étaient en situation de réponse partielle ou inférieure à la réponse partielle, après la chimiothérapie d'induction. La probabilité de survie sans progression à 2 ans et celle de contrôle locorégional étaient respectivement de 92 % (IC à 95 % : 77–97) et 95 % (IC à 95 % : 80–99). Une radiomucite de grade 3 ou plus était observée chez 85 % (IC 95 % : 80–90) des patients traités avec 54 Gy et chez 86 % (IC 95 % : 80–90) de ceux ayant reçu 60 Gy (p = 0,47).

Mount Sinai School of Medicine dirige actuellement un essai de phase III (étude Quarterback – NCT01706939). Il s'agit d'une étude de non-infériorité de phase III dans laquelle les patients reçoivent trois cycles de chimiothérapie d'induction de docetaxel, de cisplatine et de 5-fluoro-uracile (TPF). Au cours de la deuxième phase, les patients atteints de cancer ayant répondu au traitement sont randomisés (randomisation 2 : 1) entre des radiothérapies à dose réduite (56 Gy) et standard (70 Gy) avec carboplatine hebdomadaire

d'area under curve [AUC] 1,5. Les patients en situation de non-réponse sont pris en charge par chimioradiothérapie de dose standard.

Les résultats préliminaires sur 43 patients ont été communiqués au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2017. La probabilité de survie sans progression à deux ans (objectif de l'essai) était identique après chimioradiothérapie d'intensité de dose diminuée (56 Gy et carboplatine hebdomadaire AUC 1,5) et après une chimioradiothérapie dite standard (70 Gy, carboplatine hebdomadaire AUC 1,5) (83,3 % contre 87,5 %) chez les 43 patients atteints de cancer induits par l'HPV en situation de réponse à une chimiothérapie d'induction par docetaxel, cisplatine and 5-fluoro-uracile (TPF), permettant la poursuite de la phase III. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de phase II non randomisée de l'ECOG 1308, qui montrait une probabilité de survie sans progression de 94 % et de survie globale de 80 % à 2 ans chez des patients sélectionnés en situation de réponse complète après induction par cisplatine, paclitaxel et cétuximab, puis 54 Gy avec administration hebdomadaire de cétuximab.

Ces résultats corroborent également ceux récemment publiés dans le cadre de l'étude OPTIMA. Cette étude de phase II non randomisée à inclus 62 patients atteints de tumeur oropharyngée induite par les HPV de stade II-IV. Les patients étaient classés en « bas risque » ($\leq$ T3, $\leq$ N2B, tabagisme $\leq$ 10 paquets-années) ou en « haut risque » (T4 ou $\geq$ N2 C ou $>$ 10 paquets-années). Tous débutaient la prise en charge thérapeutique par une chimiothérapie d'induction. Les patients à « bas risque » en situation de bonne réponse (diminution du volume tumoral $\geq$ 50 %) bénéficiaient alors d'une radiothérapie de dose réduite (50 Gy). Les patients à « bas risque » en situation

de réponse partielle (30-50 % de diminution du volume tumoral) ou à « haut risque » en situation de bonne réponse (diminution du volume tumoral ≥ 50 %) recevaient une radiothérapie de 45 Gy potentialisée par une chimiothérapie. Les autres patients recevaient une chimioradiothérapie standard de 75 Gy. À 2 ans, la probabilité de survie globale était de 100 % pour les patients à « bas risque » et de 97 % pour les patients à « haut risque ».

Ainsi, la désescalade de dose de radiothérapie après sélection des patients en situation de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction semble se positionner comme une stratégie prometteuse. Néanmoins, les résultats définitifs des essais de phase III doivent être attendus avant un éventuel changement des pratiques cliniques courantes.

b. Réduction de la dose de radiothérapie dans le cadre d'une chimioradiothérapie concomitante

Plusieurs essais thérapeutiques testant la possibilité d'une diminution de dose de radiothérapie sont en cours. Quelques-uns ont été publiés mais avec un recul encore limité. Leurs caractéristiques et résultats sont récapitulés dans le tableau 14.

Tableau 14. Essais étudiant une réduction de dose de radiothérapie, lors d'une chimioradiothérapie concomitante réalisée chez des patients porteurs d'un cancer de l'oropharynx HPV+

Étude	Année de publication	Design	Nombre de patients inclus	Critère d'inclusion	Schéma	Objectif principal
Essais ayant étudié la désescalade de dose sur les volumes dits « à haut risque »						
Chera et al. (NCT01530997)	2015	Phase II	43	T0T3-N0N2c	60 Gy IMRT + CDDP Hebdomadaire 30mg/m2	86 % de réponse histologique complète
Chera et al. (NCT02281955)	2018	Phase II	113	T0T3, N0N2c	60 Gy IMRT + CDDP Hebdomadaire 30mg/m2	93 % de SSP à 2 ans
NRG-HN002 (NCT02254278)	Non publié	Phase II randomisée	295	T1T2-N1N2b	60 Gy IMRT + CDDP hebdomadaire 40mg/m2 Vs IMRT 60 Gy seule	SSP à 2 ans : résultats attendus
Lineberger Comprehensive Cancer (NCT02281955)	Non publié	Phase II	115	T0-T3, N0N2c	60 Gy IMRT + CDDP Hebdomadaire30–40mg/m2	SSP à 2 ans : résultats attendus
Essais ayant étudié la désescalade de dose sur les volumes dits à « bas risque » ou « prophylactique »						
Nevens et al.	2016	Phase III randomisée	200	Tout sauf T1-T2N0	70 Gy (EQD2) IMRT (± chimiothérapie concomitante selon indications) sur le volume « haut risque » Randomisation de la dose sur le volume Ganglionnaire « prophylactique » 40 Gy versus 50 Gy (EQD2)	Dysphagie grade 2 à 6 mois : 3,8 % dans le bras 40 Gy versus 20,8 % dans le bras 50 Gy (p = 0,06) Taux de récidive à 2 ans similaire dans les bras
Nevens et al.	2017	Analyse poolée	233	Différaient selon l'étude originale. Tout sauf T1-T2N0 (96 patients) ou tout sauf T1-T2N0 glottique (100 patient) ou Tout T, Tout N (37 patients)	Dose sur les aires ganglionnaires prophylactiques : 40 Gy EQD2	Taux de récidive à 2 ans dans les aires ganglionnaires prophylactiques : 3,9 % Survie globale à 2 ans : 71,2 % SSP à 2 ans : 64,2 %

SSP : survie sans progression ; IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité ; CDDP : cisplatine.

b.1. Désescalade de dose sur les volumes tumoraux dits « à haut risque »

Chera et al. ont rapporté des résultats encourageants dans une étude phase II non comparative publiée deux fois, en 2015 et en 2018. Les auteurs ont évalué l'efficacité d'une chimioradiothérapie désintensifiée chez 43 patients atteints de cancer oropharyngé induit par les HPV « à faible risque » (T0-3, N0-N2c et antécédents de tabagisme minimes). Le traitement consistait en une réduction de la dose de la radiothérapie à 60 Gy et de cisplatine à 30 mg/m2. Il était rapporté 86 % de réponses histologiques complètes. Les inclusions ont donc été poursuivies jusqu'à 113 patients afin d'obtenir une évaluation de la survie sans progression. Les résultats ont été publiés en 2018, rapportant une probabilité de 93 % à 2 ans.

Le groupe coopératif NRG Oncology a achevé la phase d'inclusion dans une étude de phase II (HN002) dont on attend les résultats. Au total, 295 patients atteints de tumeurs de stades petits à modérés (T1 à T2, N1-N2b ou T3, N0-N2b) ont été randomisés en deux bras : une chimioradiothérapie (60 Gy en six semaines avec une dose hebdomadaire de 40 mg/m2 de cisplatine) par rapport à une radiothérapie modérément accélérée (60 Gy en cinq semaines).

b.2. Désescalade de dose sur les volumes tumoraux dits « à bas risque» ou « prophylactiques »

Nevens et al. ont publié en 2016 les résultats d'un essai clinique prospectif de phase 3 randomisé multicentrique. Les auteurs incluaient des patients non traités préalablement, recevant une RCMI (avec ou sans chimiothérapie concomitante en cas d'indication) pour un cancer de la sphère ORL. L'objectif était de déterminer si une réduction de la dose de radiothérapie

délivrée aux aires ganglionnaires prophylactiques entraînerait une réduction des effets secondaires tardifs sans compromettre le contrôle tumoral. Deux cents patients étaient inclus. Parmi eux, 83 étaient atteints d'un cancer de l'oropharynx dont 17 étaient induits par les HPV. Les patients étaient randomisés entre deux schémas de radiothérapie des aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy dans le bras «standard » contre 40 Gy en 20 fractions de 2 Gy dans le bras « expérimental».

Tous les sites tumoraux macroscopiquement envahis étaient traités jusqu'à 70 Gy EQD2 (dose biologiquement équivalente à celle d'une radiothérapie de 2 Gy par fraction). Le bras « expérimental » entraînait significativement moins de dysphagies à 6 mois avec 3,8 % de cas de toxicité de grade 2 contre 20,8 % dans le bras standard (p = 0,06.)

Après deux ans de suivi, aucune différence significative de taux de contrôle de la maladie n'a été observée.

À la lumière de ces constatations, les mêmes auteurs ont publié en 2017 les résultats d'une analyse statistique poolant les résultats de 233 patients inclus entre 2009 et 2015 dans trois essais randomisés.

Tous les patients avaient reçu des doses en désescalade dans les aires ganglionnaires prophylactiques. L'objectif était d'étudier plus en détail l'innocuité de la désescalade de dose en analysant les modalités de récidive régionale dans les aires ganglionnaires prophylactiques irradiées à 40 Gy (EQD2). Le taux de récidive dans ces dernières était de 3,9 % (IC 95 % : 1,8-6,0) à 2 ans. Sur les 115 patients inclus atteints d'un cancer de l'oropharynx, aucune association significative n'avait pu être observée entre la récidive dans les aires ganglionnaires prophylactiques irradiées et le statut HPV. Les

probabilités de survie globale et spécifique à 2 ans étaient respectivement de 71,2 % (IC95 % : 65,3 %–77,1 %) et de 64,2 % (IC95 % : 59,2 %–69,3 %). Les auteurs concluaient qu'ils préconiseraient la dose de 40 Gy (EQD2) pour l'irradiation des aires ganglionnaires prophylactiques dans les protocoles d'études futures, car les taux de récurrence dans cette cohorte de patients semblaient similaires à ceux observés après une irradiation à 50 Gy (EQD2).

c. Réduction de la dose de radiothérapie en situation post opératoire :

La décroissance de la dose de radiothérapie postopératoire chez les patients atteints de cancer de l'oropharynx liés à une infection par les HPV a également été testée. Comme toujours, l'objectif est de diminuer la toxicité chez les patients relevant d'une radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie du fait de facteurs de pronostic défavorable (T3, T4, N+, emboles vasculaires, atteinte ganglionnaire effraction capsulaire). Les essais publiés ou en cours sont détaillés dans le tableau 15 :

Tableau 15. Essais étudiant la réduction de la dose de radiothérapie en situation post opératoire chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par les HPV.

Étude	Année de publication	Design	Nombre de patients inclus	Critère d'inclusion	Schéma	Objectif principal
MC1273	2019	Phase II non randomisée	80	T3N2, emboles, engainements ± EC)	**30 Gy/1,5 Gy/fr + Docétaxel** **Vs. même schéma avec boost ADP en EC**	95 % de LRC à 2 ans
ECOG 3311 (NCT01898494)	Non encore publié	Phase II randomisée	511	Stades III-IVB	**Surveillance (Bas risque) Vs 50 Gy (EC, Emboles, engainements) Vs 60 Gy**	SSP et taux de LRR à 3 ans
PATHOS TRIAL (NCT02215265)	En cours d'inclusions	Phase II/III randomisée	242	T1-T3-N0N2b	**3 groupes :** • **bas risque : surveillance** • **risque intermédiaire : 60 Gy Vs 50 Gy** • **haut risque : 60Gy + CDDP Vs 60 Gy**	SG et Fonction salivaire
ADEPT (NCT01687413)	En cours d'inclusions	Phase III randomisée	500	T1-4a, N+ avec EC	**60Gy + CDDP Vs 60 Gy**	SSP à 2 ans

EC : effraction capsulaire ; **fr** : fraction ; **LLR** : rechute locorégionale ; **LRC** : control locorégional ; **ADP** : adénopathie ; **SG** : survie globale ; **SSP** : survie sans progression ; **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group.

Le MC1273 est un essai de phase II à bras unique testant une désescalade de la dose de radiothérapie adjuvante chez 80 patients atteints de cancer de l'oropharynx induit par les HPV opéré ayant des critères de pronostic défavorable (pT3N2, avec ou sans effraction capsulaire, emboles vasculaires et ou engrainements périnerveux). L'objectif de cette étude était de déterminer si une réduction de la dose de radiothérapie adjuvante à 30 Gy (36 Gy en cas d'effraction capsulaire) au lieu des 60 Gy (66 Gy si effraction capsulaire) habituellement indiqués, pouvait maintenir le taux de contrôle locorégional tout en réduisant la toxicité. La cohorte « A » incluait des patients classés en « risque intermédiaire » (pT3N2 sans effraction capsulaire). Ils recevaient 30 Gy en 20 fractions de 1,5 Gy deux fois par jour pendant deux semaines avec 15 mg/m2 de docétaxel une fois par semaine. La cohorte « B » incluait des patients à « haut risque » (pT3N2 avec effraction capsulaire). Ils recevaient le même traitement avec un boost intégré dans les adénopathies en effraction capsulaire jusqu'à 36 Gy en 20 fractions de 1,8 Gy deux fois par jour. Le taux de contrôle tumoral locorégional à 2 ans (objectif principal) était de 96,2 %, avec une probabilité de survie sans progression de 91,1 % et une de survie globale de 98,7 %. Aucune toxicité tardive de grade 3 n'était rapportée.

L'essai PATHOS (NCT02215265) actuellement mené par l'unité d'essais cliniques de Cardiff au Royaume-Uni est de phase III portant sur 242 patients atteints d'un cancer induit par les HPV (T1-3, N0-2b) traités par chirurgie transorale et curage ganglionnaire cervical. Les patients sont stratifiés après chirurgie en trois groupes, en fonction des critères de pronostic défavorable :

- Les patients atteints de cancer sans facteurs de pronostic défavorable ne reçoivent aucun traitement adjuvant.
- Les patients atteints de tumeurs de stade 3 ou de T1-T2 avec facteurs de risque, de N2a ou N2b avec des signes d'invasion périneurale et/ou vasculaire ou de tranches de section proches (15 mm) sont randomisés entre deux doses de radiothérapie postopératoires (60 Gy en 30 fractions sur six semaines ou 50 Gy en 25 fractions sur cinq semaines).
- Enfin, ceux atteints de tumeurs de tout T ou de tout N avec atteinte des tranches de section et ou avec des adénopathies cervicales en effraction capsulaire sont randomisés entre deux schémas de radiothérapie postopératoire (60 Gy en 30 fractions sur six semaines ou 60 Gy sur six semaines avec du cisplatine en concomitant).

L'essai est en cours d'inclusion et apportera probablement des réponses intéressantes puisque son critère principal est la survie globale.

5.6. Désescalade des volumes ciblés :

a. Épargne du cou controlatéral

Plusieurs auteurs ont suggéré que l'irradiation limitée au cou ipsilatéral pouvait être réalisable sans compromettre le contrôle locorégional, chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx induit par les HPV. En règle générale, en raison de la morbidité de la radiothérapie, une irradiation élective du cou controlatéral n'est pas recommandée si le risque de maladie infraclinique est estimée faible selon les facteurs de risque et la localisation.

Par rapport à l'irradiation bilatérale, l'irradiation unilatérale du cou permet de mieux épargner les organes à risque et de réduire le risque d'effets secondaires radio-induits, tels que la xérostomie, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Si l'épargne du cou controlatéral est validée pour les tumeurs de stade T1T2 N0N1 de l'amygdale avec invasion minime du voile du palais ou de la base de langue, des études ont rapporté les résultats de cette attitude chez des patients atteints de tumeur envahissant plus largement la ligne médiane ou des ganglions. Le critère de jugement principal était le plus souvent le contrôle local du cou épargné. Bien qu'aucun essai randomisé n'ait comparé spécifiquement les résultats de l'épargne du cou controlatéral dans le cas des cancers de l'oropharynx induit par les HPV, il existe de plus en plus de données dans la littérature qui soutiennent le concept d'irradiation unilatérale du cou avec un risque très limité de récidives controlatérales.

Dans une métaanalyse récente, AlMamgani et al. ont analysé les résultats de 11 études rétrospectives incluant 1116 patients. L'incidence des récidives controlatérales était corrélée avec l'envahissement de la ligne médiane et du statut T. Kim et al. ont récemment rapporté les résultats d'un score de propension correspondant à l'analyse des résultats chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'amygdale recevant une radiothérapie unilatérale postopératoire du cou ou bilatérale. Aucune récidive controlatérale du cou n'était observée chez les 61 patients atteints de tumeur de stade T1-2/N0-2a, quel que soit le traitement. Pour les 79 patients atteints d'une maladie de stade N2b, la récidive cervicale controlatérale était plus fréquente dans le groupe traité unilatéralement que dans celui traité bilatéralement (7,9%

vs 0,0 %), mais la différence n'était pas significative (p = 0,107), possiblement à cause d'un manque de puissance.

b. Épargne sélective d'aires ganglionnaires :

En poussant plus loin la question de la désescalade thérapeutique dans les cancers de l'oropharynx induits par les HPV, certains auteurs ont envisagé l'épargne d'aires ganglionnaires impactant de façon majeure les toxicités radio-induites. Par exemple, l'irradiation de l'aire IB augmente drastiquement la dose à la cavité buccale. L'utilité de son irradiation prophylactique a donc été posée. Un essai prospectif publié en 2006 a étudié l'intérêt RCMI épargnant l'aire IB controlatérale (alors que son irradiation aurait été indiquée) dans le but de préserver la fonction de la glande sous-maxillaire. Après un suivi de 31 mois, aucun patient n'a été atteint de récidive dans l'aire IB controlatérale, tout en montrant des résultats encourageants dans la préservation de la fonction salivaire.

Une série d'études a été entreprise pour réévaluer la balance bénéfice-risque des irradiations nodales électives traditionnelles, en explorant la possibilité de diminuer les volumes de radiothérapie pour améliorer la toxicité. Ces approches résumées dans le Tableau 16, suggèrent que l'irradiation des ganglions rétropharyngés, de niveaux IB, V, II et controlatéraux pourrait être omise dans certaines situations.

Tableau 16. Études évaluant l'épargne sélective des aires ganglionnaires.

Niveau épargné	Année de publication	Design	Nombre de patients inclus	Suivi	Résultats
IB controlatéral	2006	Prospectif	36	31 mois	**Pas de récidives IB controlatéral Augmentation de la fonction salivaire**
IB bilatéral	2015	Rétrospectif	125	23 mois	**Pas de récidives IB controlatéral Augmentation de la fonction salivaire**
V bilatéral ou controlatéral RP controlatéral	2016 2017	Rétrospectif Rétrospectif	112 102 dont 63 p16+	3,4 ans 29 mois	**Pas de récidives dans le territoire V. Pas de récidives RP pour toute la cohorte**

RP : rétropharyngé.

Il n'existe cependant pas de données spécifiques aux cancers induits par les HPV. Dans l'attente des résultats des essais prospectifs spécifiques pour les HPV, aucune recommandation de désescalade des volumes ganglionnaires irradiés ne peut donc être tirée. Un essai a été publié récemment étudiait la corrélation entre la TEP-scanographie et les résultats du curage ganglionnaire chez 100 patients atteints de cancer induit par les HPV. Le temps médian écoulé entre l'imagerie et la chirurgie était de 22 jours. Le stade clinique le plus fréquent était N2a (35 %), tandis que le stade pathologique le plus fréquent était pN2b (45%). La majorité des patients avaient un envahissement dans la zone prédite par la TEP-scanographie. Cet essai pourrait ainsi ouvrir la voie à des essais thérapeutiques de traitement électifs des aires ganglionnaires hypermétaboliques sur la TEP-scanographie.

5.7. Thérapies ciblées :

Le cetuximab (Erbitux®) est la première et seule molécule actuellement utilisée et recommandée dans le traitement des cancers des VADS. Elle est utilisée en conjonction avec la radiothérapie dans le traitement des tumeurs localement avancées des VADS, car il a été prouvé que l'association cetuximab-radiothérapie augmentait significativement le taux de survie par rapport à une radiothérapie seule. Le cetuximab est un anticorps monoclonal de la famille des immunoglobulines G (IgG), spécifiquement dirigé contre le domaine extra-cellulaire de l'EGFR. Plusieurs études ont établi une corrélation entre un faible taux d'EGFR dans les tumeurs HPV-induites et une augmentation de la réponse aux thérapeutiques classiques.

D'autres études récentes ou en cours évaluent le potentiel de thérapies ciblées dans le traitement des tumeurs HPV-positives. La Figure suivante schématise les interactions entre les oncoprotéines E6 et E7 et les voies de signalisation cellulaire, et indique le nom de thérapies ciblées pouvant inhiber ou supprimer ces interactions.

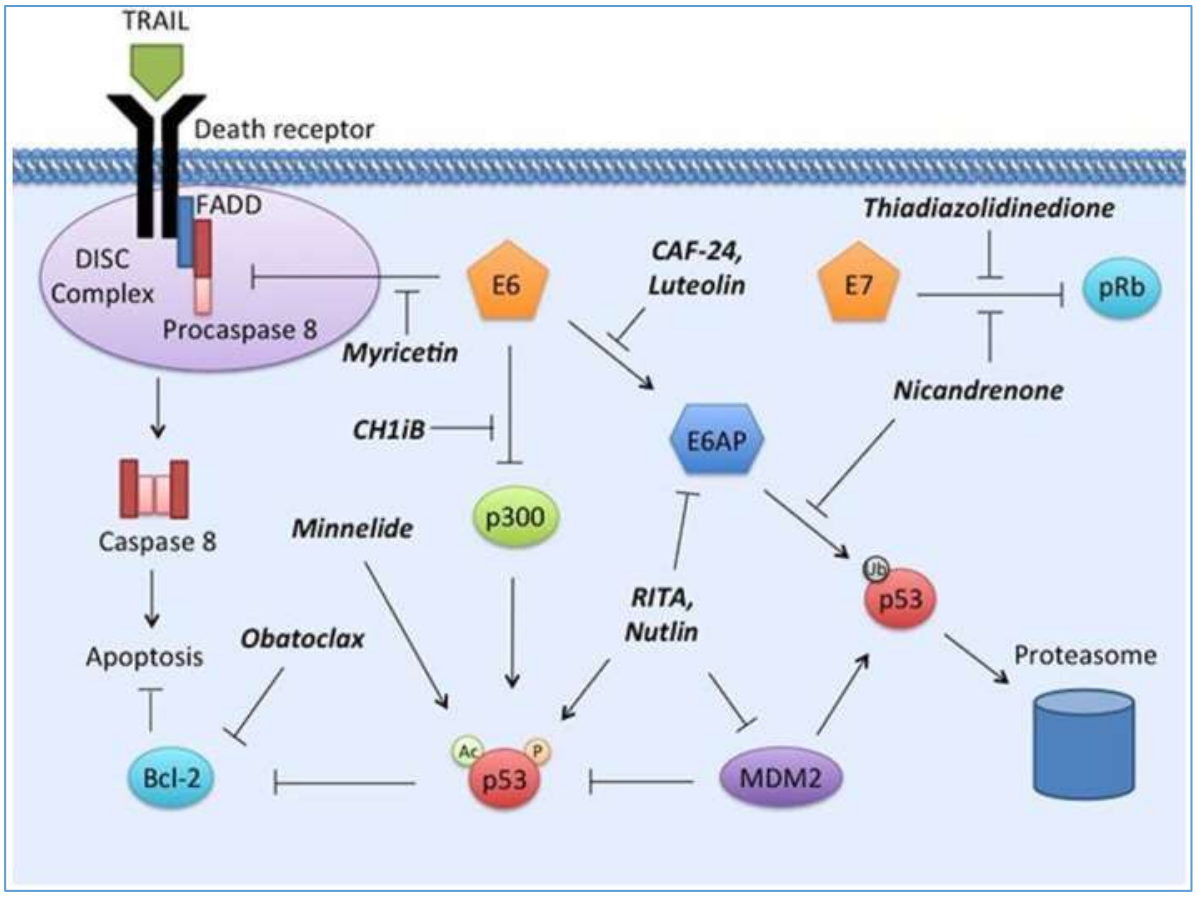

Figure 11. Démontre le mode d'action des molécules inhibitrices des voies d'oncogenèse thérapeutiques (Voies cellulaires affectées par les oncoprotéines virales E6 et E7, et petites molécules inhibitrices pouvant interférer)

Les approches thérapeutiques ciblant spécifiquement les protéines oncogènes sont seulement en phase précoce de développement, contrairement aux thérapies dirigées contre les récepteurs de facteurs de croissance tels que l'EGFR. Néanmoins, de petites molécules inhibitrices semblent apparaître comme des options thérapeutiques efficaces et faiblement toxiques. Des dérivés des flavonoïdes (**lutéoline, CAF-24**) auraient la capacité d'inhiber la dégradation de p53 en empêchant la liaison E6-E6AP [14, 121]. Une autre petite molécule, largement étudiée dans plusieurs types de tumeurs, est un protecteur de p53. **RITA** (Reactivation of p53 and Induction of Tumor cell Apoptosis) cible p53 en changeant sa conformation et en

empêchant ainsi sa liaison aux protéines virales telles qu'E6 ou E6AP. **Minnelide** est également une petite molécule prometteuse, car elle a montré sa capacité in vitro et in vivo à induire une apoptose dans les tumeurs des VADS HPV-induites.

De nombreuses études sont actuellement en cours afin de mettre au point des thérapies ciblées spécifiquement destinées aux tumeurs des VADS induites par les HPV.

6. Pronostic

Selon l'équipe de Ang, la survie des patients fumeurs ayant un cancer oropharyngé HPV positif est inférieure à celle des patients HPV positifs et non-fumeurs. De même, la survie globale des patients HPV négatifs est meilleure chez les non-fumeurs. Le tabac apparaît plutôt comme un facteur de risque indépendant.

Une équipe néerlandaise a croisé le statut HPV avec un profil d'expression génique dont la valeur pronostique avait été rapportée précédemment. La présence de ce profil et un statut HPV négatif étaient associés avec un risque augmenté de récidive locale après chimiothérapie dans des cancers avancés. Des études supplémentaires à grande échelle apparaissent nécessaires.

Différents marqueurs viraux pourraient avoir une valeur pronostique au moment du diagnostic et/ou du suivi des carcinomes de l'oropharynx comme cela a été montré dans les lésions précancéreuses ou cancéreuses du col utérin. L'incidence de la charge virale HPV et de la présence d'ARNm codant pour E6 et E7 au moment du diagnostic et lors du suivi sur la fréquence des rechutes et sur la survie n'est pas définie. Lors des cancers du col de l'utérus, des études ont montré que la présence d'ADN HPV 16 dans les ganglions pelviens a une valeur prédictive de récurrence. La présence d'ADN viral a été détectée dans les ganglions cervicaux envahis ou non de sujets atteints de carcinome oropharyngé mais sa valeur pronostique n'a pas été recherchée. La détection d'ADN viral et d'ARNm E6/E7 dans les ganglions envahis et non envahis permettrait d'en déterminer la valeur pronostique.

De la même façon, au niveau du col utérin, il est clairement établi que la persistance d'une infection par un HPV haut risque est prédictive d'une progression vers une dysplasie de haut grade et un cancer, et ce d'autant que la charge virale est élevée. Parallèlement, la persistance de l'infection après traitement de dysplasie par conisation ou de cancers du col utérin par radiothérapie semble être un facteur prédictif de récurrence.

On ne connaît pas l'influence de la réapparition ou de la persistance de l'infection virale (ADN viral, ARNm) sur la survenue des rechutes. On peut émettre l'hypothèse que la persistance de l'infection ou la réapparition d'une infection par un HPV oncogène après traitement d'un carcinome de l'oropharynx pourrait constituer un facteur prédictif de récidive locorégionale.

7. Prévention

7.1. Vaccination préventive :

Il existe une vaccination préventive contre certains types d'HPV. Le premier vaccin commercialisé en France en 2006 (Gardasil®, Merck & Co. Inc.) est quadrivalent. Il protège contre deux HPV-HR (types 16 et 18) et deux HPV-BR (types 6 et 11). Il est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses du col utérin, de la vulve et du vagin, des cancers du col de l'utérus, et des verrues génitales. **Depuis mars 2007**, il fait partie du programme de vaccination pris en charge par la Sécurité Sociale en France. Un autre vaccin, bivalent (Cervarix®, Glaxo Smith Kline Inc.) est commercialisé en France depuis 2008. Il protège uniquement contre les types 16 et 18 ; il est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

Les recommandations initiales préconisaient l'administration du vaccin quadrivalent (Gardasil®) aux jeunes filles de 14 ans, et en rattrapage aux jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. La France était alors le pays qui introduisait la vaccination le plus tardivement, les autres pays européens préconisant une vaccination dès l'âge de 11 ou 12 ans. De nombreuses études ont rapporté l'importance d'introduire une immunisation précoce, c'est-à-dire avant le début de la vie sexuelle, pour une meilleure efficacité du vaccin. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a modifié les recommandations en 2012, et préconise depuis une vaccination chez les jeunes filles de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 20 ans. Le HCSP a également souligné l'insuffisance de la couverture vaccinale contre les HPV en France (fin 2014, 17% des jeunes filles de 16 ans avaient reçu l'ensemble

des doses vaccinales). Le schéma vaccinal est peu à peu adapté pour Gardasil® et Cervarix® dans l'objectif d'améliorer l'immunisation et la couverture vaccinale.

L'efficacité de l'immunisation contre les HPV 16 et 18 avec les vaccins bi- et quadrivalents a montré une diminution du risque d'apparition de lésions pré-néoplasiques et néoplasiques du col utérin de plus de 70%.

Un vaccin nonavalent protégeant contre les HPV-HR 6/11/16/18/31/33/45/52/58 a été mis au point récemment (Gardasil 9®, Merck & Co. Inc.). Ce vaccin a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne en juillet 2015 mais n'est actuellement pas commercialisé en France.

Les premières études indiquent une protection contre l'apparition de lésions pré-néoplasiques et néoplasiques du col utérin de près de 90%.

Par ailleurs, l'étude EDiTH VI a permis de mettre en évidence une implication des HPV contenus dans le vaccin non-avalent dans 70,2 % des cancers anaux et 41,4 % des cancers de l'oropharynx des populations françaises étudiées. D'après l'étude EDiTH VI, Riethmuller et al. ont calculé l'impact potentiel qu'aurait la vaccination contre les HPV sur la survenue des tumeurs épidermoïdes de l'oropharynx en France. Les estimations donnent des résultats similaires avec les vaccins quadri- et non-avalents; la vaccination permettrait de prévenir l'apparition de plus de 40 % des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx.

En France, la vaccination contre les HPV n'est indiquée que pour les jeunes filles, dans la prévention des lésions génitales. Pourtant, les vaccins sont susceptibles de réduire significativement l'apparition d'autres lésions

cancéreuses HPV-induites, particulièrement au niveau de l'anus et du pénis chez les hommes.

Dans d'autres pays du monde, et notamment en Autriche depuis novembre 2006, la vaccination cible aussi les garçons et les jeunes hommes.

Aux USA, la vaccination avec le vaccin quadrivalent est recommandée pour les hommes, sans âge-cible. Au Royaume-Uni, elle est recommandée pour les hommes homosexuels ou ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes.

7.2. Vaccination thérapeutique :

Contrairement à la vaccination prophylactique, la vaccination thérapeutique serait destinée aux patients déjà infectés par un ou plusieurs types d'HPV. Elle aurait pour objectif d'initier une réponse cellulaire pouvant reconnaître et "attaquer" une infection virale persistante ou une dysplasie. De plus, les vaccins thérapeutiques devraient activer une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T afin de détruire les cellules infectées par les HPV.

Les oncoprotéines virales E6 et E7 sont des cibles privilégiées dans le développement de ces vaccins car seules les cellules infectées présentent ces protéines. Les essais cliniques concernants ces thérapeutiques en sont à leurs débuts, et sont actuellement centrés sur la faisabilité, l'immunogénicité et la fiabilité.

La vaccination thérapeutique est une grande perspective d'avenir pour les patients atteints d'une tumeur des VADS HPV-induite car elle devrait améliorer considérablement la réponse aux thérapeutiques actuelles.

8. Perspectives

Le nombre de carcinomes oropharyngés en rapport avec l'HPV est en constante augmentation et la physiopathologie du cancer du col peut être transposée aux cancers de l'oropharynx avec la persistance de l'infection virale qui favoriserait l'apparition de modifications génétiques puis une transformation cellulaire. Cependant, la persistance des infections ORL à HPV est actuellement mal connue. Des facteurs biologiques pronostiques utilisables au moment du diagnostic ou au cours du suivi des patients atteints de carcinome de l'oropharynx seraient d'un apport considérable.

La présence d'un HPV-HR constitue un facteur pronostique qui sera vraisemblablement utilisé dans un futur proche pour optimiser les indications de radiochimiothérapie et de chimiothérapie pour ce type de tumeur.

D'ores et déjà, il est indispensable de réaliser une stratification selon le statut HPV puis d'inclure ces patients dans des études randomisées prospectives qui permettront d'aboutir à des attitudes thérapeutiques en fonction de cette stratification. De plus, des sous-stratifications plus fines (p53, p16, EGFR. . .) devraient permettre d'améliorer encore les indications. Par ailleurs, la compréhension des mécanismes impliqués dans les variations de réponse à la radiothérapie et la chimiothérapie en fonction du statut HPV est essentielle afin de définir des traitements adjuvants optimisant cette réponse. La relation cancer du col et HPV a été clairement établie. Une politique de vaccination des jeunes filles a été instaurée depuis cinq ans de façon à prévenir l'infection par les HPVHR 16 et 18 et l'apparition de lésions prénéoplasiques et de cancer du col associés à ces génotypes (Gardasil®, SanofiPasteur-MSD, Cervarix®, GSK) et les infections et les lésions génitales à

HPV 6 et 11 (Gardasil®), les deux génotypes à bas risque impliqués dans 90 % des condylomes acuminés mais également dans les papillomatoses respiratoires. Le nombre de cancers oropharyngés en rapport avec une infection à HPV est en augmentation dans la plupart des pays occidentaux et la vaccination pourrait diminuer l'incidence des cancers oropharyngés chez ces femmes vaccinées ; l'analyse de cette probable diminution demandera néanmoins de nombreuses années. Par la suite, la vaccination pourrait être étendue aux hommes, comme c'est déjà le cas dans certains pays pour diminuer l'incidence des infections et cancers génitaux masculins associés aux HPV, avec pour but supplémentaire la diminution de l'incidence des infections et des cancers ORL associées aux HPV, si les vaccins font preuve de leur efficacité dans la prévention des infections oropharyngées.

- **La vaccination contre l'HPV réduira-t-elle le fardeau du cancer oropharyngé ?**

La vaccination anti-HPV est recommandée depuis plus d'une décennie maintenant afin de réduire la prévalence de l'infection HPV et par conséquent celle des cancers HPV-induits, et ce tant sur le plan individuel que collectif. Ces vaccins ont été initialement testés et approuvés dans le but de prévenir le cancer du col utérin. Ce n'est que par la suite que l'efficaté des vaccins a été prouvée sur des cancers autres que ceux ano-génitaux. Actuellement, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande la vaccination des filles âgées de 9 à 14 ans. Cette tranche d'âge présente à la fois le plus grand risque de développer un cancer lié au HPV et le meilleur rapport coût-efficacité pour la vaccination, car elle est susceptible d'en tirer le plus grand bénéfice.

Aux États-Unis, Les Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention ou CDC) et le Comité consultatif sur les pratiques de vaccination (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) recommandent plus largement la vaccination systématique contre le HPV pour les filles et les garçons âgés de 9 à 26 ans. Pour les individus âgés de 27 à 45 ans, une vaccination basée sur une décision médicale partagée entre le patient et le médecin est préconisée.

Tableau 17. Vaccination anti-HPV : les recommandations de l'OMS et des Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention ou CDC) et du Comité consultatif sur les pratiques de vaccination (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP)

	US CDC ACIP	WHO
Routine and catch-up age groups	ACIP recommends routine HPV vaccination at age 11 or 12 years (as early as 9). ACIP also recommends catch-up vaccination for persons through age 26 years who are not adequately vaccinated.	Primary target group in most of the countries recommending HPV vaccination is adolescent girls, aged 9-14.
Permissive recommendation	ACIP recommends HPV vaccination based on shared clinical decision making for individuals aged 27 through 45 years who are not adequately vaccinated. HPV vaccines are not licensed for use in adults older than age 45 years.	Up to 18 (but no upper bound recommended)

Bien que la grande majorité des pays mettent en œuvre des programmes de vaccination réservés aux femmes, 18 % du stock mondial de vaccins contre le HPV est actuellement utilisé chez les hommes. En 2020, la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a élargi l'indication du vaccin nonavalent contre le HPV pour inclure la prévention des cancers de l'oropharynx et d'autres cancers de la tête et du cou causés par les types de HPV ciblés par le vaccin. De telles approbations pourraient inciter davantage

de pays à adopter une vaccination contre le HPV qui soit sans distinction de sexe.

Chez les personnes n'ayant jamais été exposées à l'HPV (HPV-naïve individuals), la vaccination contre le HPV est très susceptible d'être tout aussi efficace contre les infections buccales/oropharyngées à HPV responsables du cancer oropharyngé HPV-induit. En effet, la vaccination confère une protection quasi-complète contre les infections et les précancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du pénis et de l'anus liés à l'HPV. Cette hypothèse est confirmée par des études démontrant une efficacité comparable des vaccins HPV dans la prévention du HPV oral. Ce mécanisme de protection contre l'infection par le HPV oral repose sur la production d'anticorps neutralisants systémiques induits par le vaccin, qui constituent probablement le principal moyen de défense contre les infections muqueuses à HPV.

La première évaluation de l'efficacité du vaccin contre l'infection orale par l'HPV a été réalisée dans un essai clinique randomisé initialement conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin bivalent contre l'infection persistante par le HPV16/18 du col de l'utérus et les lésions précancéreuses, l'essai sur le vaccin HPV du Costa Rica (CVT). Dans cette étude menée auprès de jeunes femmes, une réduction de 93 % de la prévalence de l'infection orale par le HPV 16/18 a été observée dans le groupe vacciné par rapport au groupe témoin environ 4 ans après la vaccination. Les données de l'enquête nationale américaine sur la santé et l'alimentation (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES) confirment et étendent les observations du CVT dans un cadre représentatif de la population. Parmi les jeunes adultes (âgés de 18 à 33 ans), la prévalence des infections HPV (HPV16/18/6/11) était 88 % plus faible chez

les hommes et les femmes ayant déclaré avoir reçu au moins une dose du vaccin HPV, y compris une réduction de 100 % chez les hommes vaccinés.

Outre l'avantage direct pour les personnes vaccinées, des données récentes suggèrent également une protection collective importante contre les infections buccales à HPV de type vaccinal (c'est-à-dire un avantage indirect pour les personnes non vaccinées). Par exemple, la prévalence des infections buccales à HPV de type vaccinal (HPV16/18/6/11) a diminué de 37 % entre 2009 et 2016 chez les hommes américains non vaccinés âgés de 18 à 59 ans, sans modification notable de la prévalence des infections buccales à HPV non vaccinales. Ces résultats suggèrent une protection collective chez les hommes non vaccinés résultant de l'augmentation de la vaccination chez les femmes.

Pour remédier à cela, on pourrait envisager d'augmenter l'âge de vaccination. Cependant, la limite d'âge supérieure optimale pour le rattrapage vaccinal dans la prévention des cancers oropharyngés HPV-positifs reste incertaine. Une question importante à se poser lorsque l'on envisage de vacciner des personnes plus âgées est de savoir quand l'infection à HPV "causal" (c'est-à-dire les infections susceptibles de provoquer un cancer) est contractée. Au niveau du col de l'utérus, des études de modélisation suggèrent que la majorité des infections à HPV cervicales conduisant au cancer du col de l'utérus sont contractées avant l'âge de 30 ans. Ainsi, la vaccination des femmes de plus de 30 ans ne permettra probablement pas d'éviter une proportion importante des cancers du col de l'utérus. Contrairement aux infections à HPV cervicales, la prévalence/incidence des infections à HPV buccales ne diminue pas avec l'âge. Bien que l'histoire naturelle des infections à HPV buccales et des cancers oropharyngés HPV-induits reste largement

méconnue, des modèles de simulation récents suggèrent qu'une faible proportion des cancers non cervicaux est attribuable à des infections contractées à un âge plus avancé.

S'il s'avère qu'une proportion suffisante d'infections buccales par le HPV, causalement liées au cancer, sont effectivement contractées plus tard dans la vie chez les hommes, les comités scientifiques des pays à forte charge de Cancers Oropharyngés pourraient envisager, prudemment, d'étendre la vaccination à la population générale et d'augmenter la tranche d'âge pour la vaccination. Toutefois, cela ne devrait être envisagé que lorsque les problèmes actuels d'approvisionnement en vaccins contre l'HPV auront été résolus. En attendant, il convient de limiter les recommandations élargies afin de prioriser la population cible qui en retirera le plus grand bénéfice, à savoir les filles âgées de 9 à 14 ans.

✶ **Introduction de la vaccination anti HPV au royaume du Maroc :**

Au Maroc, selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les estimations de l'incidence et de la mortalité par le cancer du col de l'utérus (CCU) pour l'année 2020 indiquent que le CCU est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme, avec environ 2,165 nouveaux cas et représente la deuxième cause de mortalité soit 1,190 décès chaque année. La dernière édition du rapport 2013 – 2017 sur l'incidence des cancers au Maroc du Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca fait état d'un taux d'incidence standardisé par rapport à la population marocaine de 9.2 pour 100,000 femmes, faisant de ce cancer le troisième cancer féminin après les cancers du sein et de la thyroïde et le deuxième cancer gynécologique le plus fréquent après celui du sein.

Conscient de l'ampleur du problème du CCU, le Maroc s'est inscrit dans la stratégie mondiale d'élimination du CCU en tant que problème de santé publique et s'est engagé à introduire dans le programme national d'immunisation la vaccination contre le HPV en 2022. Cette stratégie s'appuie d'une part sur les capacités du système à intégrer un nouveau vaccin, et s'inspire d'autre part des expériences réussies de plusieurs pays qui ont pu identifier les facteurs qui contribuent à la réalisation de bonnes performances en matière de vaccination contre le HPV.

Suivant le cadre de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'élimination du CCU en tant que problème de santé publique et le Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC 2020-2029), il est retenu d'assurer à l'horizon 2030 la vaccination contre le HPV d'au moins 90% des filles âgées de 11 ans au niveau national et ce par l'administration de deux doses de vaccin contre le HPV.

Tableau 18. Population ciblée en fonction des régions

Régions	Total
1. Tanger-Tétouan-Al Hoceima	34,920
2. Oriental	21,336
3. Fès-Meknès	41,394
4. Rabat-Salé-Kénitra	44,007
5. Béni Mellal-Khénifra	25,419
6. (Grand) Casablanca-Settat	65,805
7. Marrakech-Safi	49,930
8. Drâa-Tafilalet	17,555
9. Souss-Massa	27,603
10. Guelmim-Oued Noun	4,013
11. Laayoune-Sakia El Hamra	3,753
12. Eddakhla-Oued Eddahab	1,254
Total	285,209

Tableau 19. estimation des taux de couverture vaccinale contre l'HPV à atteindre 2022-2025

Années	Cible (Nombre de filles âgées de 11 ans)	Nombres de doses à administrer	Taux de couverture (%)
2022	168,500	337,000	50
2023	235,900	471,800	70
2024	269,600	539,200	80
2025	303,300	606,600	90

Le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale a sécurisé le budget nécessaire pour l'acquisition du vaccin, ainsi que les budgets annexes pour l'opérationnalisation de la vaccination à partir du mois d'octobre 2022 et pour assurer dans le temps la durabilité de l'activité.

Ainsi, la vaccination contre le HPV au Maroc se fera dans un premier temps au niveau des centres de santé et puis sera élargie au niveau des écoles. Cette vaccination sera réalisée en mode campagne, sur une durée de 3 semaines avec l'administration de deux doses de vaccin espacées de 6 mois. Le vaccin acquis est le vaccin quadrivalent; il a été acquis à travers l'UNICEF comme c'est le cas pour les autres antigènes.

CONCLUSION

À l'heure actuelle, le cancer de l'oropharynx HPV+ peut être considéré comme une maladie distincte principalement en raison de sa localisation anatomique et de son étiologie virale. Son histoire naturelle se rapproche de celle du col de l'utérus, mais n'est pas encore entièrement élucidée.

La 8ème édition de la classification TNM (AJCC/UICC) a reconnu la singularité des COP HPV+ par rapport aux HPV- en leur dédiant une classification spécifique. Cette classification permet de mieux rendre compte du bon pronostic des HPV+ en les répartissant davantage dans des stades précoces.

Par ailleurs, le traitement optimal du CEOP HPV+ n'est pas encore bien défini. Certes, le cancer de l'oropharynx induit par les HPV est radiosensible et les patients sont généralement en situation de bonne réponse et de longue survie. C'est pourquoi, au fil des ans, l'intérêt scientifique s'est déplacé vers de nouvelles stratégies pour potentiellement améliorer les résultats fonctionnels.

La vaccination anti-HPV est recommandée depuis plus d'une décennie maintenant afin de réduire la prévalence de l'infection HPV et par conséquent celle des cancers HPV-induits, et ce tant sur le plan individuel que collectif.

RESUME

RESUME

Introduction :

Alors que l'incidence des carcinomes épidermoïdes associés à une intoxication alcoolo-tabagique tend à diminuer ou à se stabiliser dans les pays occidentaux, celle des cancers de l'oropharynx associés aux HPV reste en perpetuelle augmentation. L'objectif de ce travail est de rapporter les avancées épidémiologiques, microbiologiques et thérapeutiquess concernant le carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV-induit.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une revue systématique réalisée conformément aux lignes directrices PRISMA. Une recherche systématique a été réalisée en anglais ainsi qu'en français à travers les bases de données scientifiques afin de recenser tous les articles ajoutés depuis le 01/01/2010 jusqu'au 01/02/2024. Cette recherche a porté sur les titres, les résumés et les mots-clés des articles.

Résultats :

Les recherches effectuées dans les bases de données ont recensé 3 755 articles pertinents. Après le retrait des doublons et analyse complète par rapport aux critères d'inclusion, 76 études répondant aux critères d'admissibilité ont été retenus et constituent le corpus de la présente revue.

Discussion et conclusion :

À l'heure actuelle, le cancer de l'oropharynx HPV+ peut être considéré comme une pathologie à part entière. Son traitement n'est pas encore défini. Du fait de l'évolution généralement positive des patients porteurs de ce type de cancer, l'intérêt scientifique s'est déplacé vers de nouvelles stratégies pour potentiellement améliorer les résultats fonctionnels. La désescalade

thérapeutique bien que conceptuellement intéressante et prometteuse n'a pas encore un niveau de preuve suffisant pour être proposée en routine. Aucune modification de prise en charge de ces patients ne peut être faite que sur la base de données scientifique solides. Idéalement, tous les patients atteints d'un cancer oropharyngé induit par l'HPV devraient être inclus dans des essais cliniques qui aboutiront à terme à une gestion spécifique de ce type de cancer.

Mots clés : Oropharynx, HPV, carcinome épidermoïde

REFERENCES

[1] St Guily JL, Jacquard AC, Prétet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, Agius G, Birembaut P, Okaïs C, Léocmach Y, Soubeyrand B, Pradat P, Riethmuller D, Mougin C, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. J Clin Virol. 2011 Jun;51(2):100-4. doi: 10.1016/j.jcv.2011.03.003. Epub 2011 May 6. PMID: 21527208.

[2] Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, Bartek J, Scharffetter-Kochanek K, Jansen-Dürr P, Wlaschek M. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. Aging Cell. 2006 Oct;5(5):379-89. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00231.x. Epub 2006 Aug 15. PMID: 16911562.

[3] Witkiewicz AK, Knudsen KE, Dicker AP, Knudsen ES. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. Cell Cycle. 2011 Aug 1;10(15):2497-503. doi: 10.4161/cc.10.15.16776. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21775818; PMCID: PMC3685613.

[4] Lim, Y.X., Mierzwa, M.L., Sartor, M.A. et al. Clinical, morphologic and molecular heterogeneity of HPV-associated oropharyngeal cancer. Oncogene 42, 2939–2955 (2023). https://doi.org/10.1038/s41388-023-02819-y

[5] Nauta IH, Heideman DAM, Brink A, van der Steen B, Bloemena E, Koljenović S, Baatenburg de Jong RJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2021 Jul 15;149(2):420-430. doi:

10.1002/ijc.33514. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33634865; PMCID: PMC8251537.

[6] Eide L, Debaque H, Méthodes de détection des HPVs et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin, Annales de Pathologie, Volume 32, Issue 6, 2012, Pages 401-409, ISSN 0242-6498, https://doi.org/10.1016/j.annpat.2012.09.200

[7] Dahlstrom KR, Day AT, Sturgis EM. Prevention and Screening of HPV Malignancies. Semin Radiat Oncol. 2021 Oct;31(4):297-308. doi: 10.1016/j.semradonc.2021.02.011. PMID: 34455985; PMCID: PMC10124108.

[8] Rosenthal M, Huang B, Katabi N, Migliacci J, Bryant R, Kaplan S, Blackwell T, Patel S, Yang L, Pei Z, Tang YW, Ganly I. Detection of HPV related oropharyngeal cancer in oral rinse specimens. Oncotarget. 2017 Nov 25;8(65):109393-109401. doi: 10.18632/oncotarget.22682. PMID: 29312616; PMCID: PMC5752529.

[9] Taylor S, Bunge E, Bakker M et al. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. BMC Infect Dis 2016;16:293. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301867/

[10] Wood ZC, Bain CJ, Smith DD et al. Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: a systematic review of the literature. J Gen Virol 2017;98(4):519-526. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150575/

[11] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission

and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. Int J Cancer 2015;136(12):2752-2760. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043222/

[12] Castellsagué X, Alemany L, Quer M et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. J Natl Cancer Inst 2016;108(6):djv403. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823521

[13] Julie Guillet. Les papillomavirus humains dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures : optimisation de méthodes de détection et étude de populations à risque. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2016. Français. ffNNT : 2016LORR0050ff. fftel-01752241v1ff

[14] Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. Expert Rev Vaccines 2018;17(12):1085-91. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30495978/

[15] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011;364(5):401-11. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288094/

[16] Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Natl Cancer Inst 2010;102(5):325-39. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139221/

[17] Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011;365(17):1576-85. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029979/

[18] World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2019: conclusions and recommendations. Weekly Epidemiologic Record. NOVEMBER 2019, No 47, 2019, 94, 541–560. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/329963

[19] Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68(32):698-702. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415491/

[20] Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. Nat Rev Microbiol 2012;10(10):681-92. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22961341/

[21] Parker KH, Kemp TJ, Isaacs-Soriano K et al. HPV-specific antibodies at the oral cavity up to 30 months after the start of vaccination with the quadrivalent HPV vaccine among mid-adult aged men. Vaccine 2019;37(21):2864-9. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005426/

[22] Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. PLoS One 2013;8(7):e68329. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873171/

[23] Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. J Clin Oncol 2017:JCO2017750141. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182497/

[24] Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T et al. Prevalence of Oral HPV Infection in Unvaccinated Men and Women in the United States, 2009-2016. JAMA 2019;322(10):977-9. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503300/

[25] Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2015;33(29):3235-42. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351338/

[26] Burger EA, Kim JJ, Sy S, Castle PE. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced Cervical Cancer. Clin Infect Dis 2017;65(6):893-9. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28531261/

[27] Gillison ML, Broutian T, Pickard RK et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. JAMA 2012;307(7):693-703. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282321/

[28] Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. Lancet 2013. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827089/

[29] Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. Ann Intern Med 2020;172(1):22-29. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816629/

[30] Kreimer AR et al. Prioritisation of the human papillomavirus vaccine in a time of constrained supply. Lancet Child & Adolescent Health 2020. Vol 4, p 349 to 251. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078808/

[31] Y Chami Khazraji et al. (août 2023). Introduction de la vaccination anti HPV au Royaume du Maroc. www.HPVWorld.com, 241FR

[32] 1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. Available from: https://doi.org/10.3322/caac.21660

[33] Benider A, Bendahhou K. Cancer Incidence Report 2013-2017 – Grand Casablanca Region Cancer Registry (RCGC). Morocco 2022.

[34] National Plan for the HPV Vaccination Introduction in the National Immunization Program. Ministry of Health and Social Protection. Morocco 2022.

[35] National Cancer Prevention and Control Plan 2020-2029 (PNPCC 2020-2029). Ministry of Health and Social Protection, Lalla Salma Foundation. Morocco 2020.

[36] Health Plan 2025. Ministry of Health. Morocco 2018.

[37] High Commission for Planning, Morocco's Social Indicators, 2018 Edition.

[38] Gandini S, Botteri E, Iodice Set al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. International journal of cancer 2008; 122:155-164.

[39] https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_ch04_tabac.pdf.

[40] Li R, Koch WM, Fakhry C, Gourin CG. Distinct epidemiologic characteristics of oral tongue cancer patients. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2013; 148:792-796.

[41] Secretan B, Straif K, Baan Ret al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. The Lancet Oncology 2009; 10:1033-1034.

[42] Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review. International archives of occupational and environmental health 2012; 85:341-351.

[43] Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC. Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. Br J Cancer 2007; 96:1469-1474.

[44] Bagnardi V, Rota M, Botteri Eet al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer 2015; 112:580-593.

[45] Howie NM, Trigkas TK, Cruchley AT, Wertz PW, Squier CA, Williams DM. Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. Oral diseases 2001; 7:349-354.

[46] Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi Vet al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. International journal of cancer 2003; 105:681-686.

[47] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer. 2007;90:1-636.

[48] Bryere J DO, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G. Environement socioéconomique et incidence des cancers en France. BEH Santé Publique France n°4 2017.