



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3

FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE



Thèse en vue d'obtention de Doctorat en sciences médicales

Intitulée

**Le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives
supérieures : épidémiologie, aspects anatomo-cliniques et
rôle de l'infection HPV**

Présentée par:

Docteur Faiza BOULDJENIB

Maitre-assistante en Anatomie et Cytologie Pathologiques-Pathologie Moléculaire

Membres de jury

Professeur Nadir BOUSSOUF

Professeur Leila BEDDAR

Professeur Souad HAMDOUCHE

Professeur Fadila GHARSALLAH

Professeur Soraya OUHIDA

Président

Directrice

Examinatrice

Examinatrice

Examinatrice

Faculté de médecine de Constantine

Faculté de médecine de Sétif

Soutenue publiquement le 09/11/2025

Année universitaire 2025-2026

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon respect, mon amour, ma reconnaissance.... C'est, ainsi, tout simplement que Je dédie cette thèse à :

Mes très chers parents, Aucune dédicace, chers parents, ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je vous porte. Vos sacrifices innombrables et votre dévouement furent pour moi la plus grande des motivations. Merci de m'avoir inculqué ces belles valeurs qui sont aujourd'hui des principes. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

La mémoire de mes grands-mères et ma tante Malika, toujours vivantes dans mon cœur. Que ce travail soit un humble hommage à votre amour, et au modèle que vous avez toujours représenté pour moi.

Mon cher mari, Merci énormément pour ton soutien plus que précieux. Merci pour ton grand cœur, ta présence et ton amour.

Ma sœur Selma et mes frères Bedreddine et Adel pour votre amour et votre soutien. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur. Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unisse pour toujours.

Mes enfants, Samy et Mayssaa, Vous êtes ma source inépuisable de motivation, de courage et d'amour. Chaque page de ce travail a été inspirée par l'envie de vous offrir un avenir meilleur. Merci d'exister et de donner un sens à tout ce que je fais.

Mes nièces : Inès, Lina et mon neveu Iliès

Mes belles-sœurs

A ceux qui m'aiment et qui sont contents de me voir progresser dans la vie...

Je dédie particulièrement cette thèse.

REMERCIEMENTS

Une thèse, ce n'est pas qu'un travail académique. C'est un chemin long, parfois semé de doutes, souvent éclairé par la chaleur humaine.

***Avant toute chose, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, le Miséricordieux,** pour la vie, la santé, la patience et la force qu'Il m'a accordées tout au long de ce parcours. Sans Sa guidance et Sa protection, ce travail n'aurait jamais pu aboutir.*

A ma directrice de thèse le professeur Leila BEDDAR

Vos qualités humaines et professionnelles forcent l'admiration. Merci pour votre patience, vos conseils avisés et la confiance que vous m'avez accordée. Votre encadrement a été pour moi un véritable repère tout au long de ce parcours.

Veillez trouver chère maître, dans ce travail un hommage vivant à votre haute personnalité.

A Monsieur le professeur Nadir BOUSSOUF

Vous m'accordez l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de passer en revue ce travail et de le compléter avec votre expertise et vos aptitudes, ainsi que pour vos encouragements constants.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon estime, et le témoignage de mon profond respect.

***A Madame le professeur Fadila GHARSALLAH** C'est un honneur sans commune mesure votre présence dans ce jury. Votre compétence, votre engagement pour une meilleure prise en charge des patients, votre présence dans ce jury sont particulièrement importants.*

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A Madame le professeur Souad HAMDOUCHE

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de cette thèse. Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse et de contribuer avec vos compétences à la critique de ce travail.

Je Tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le professeur Soraya OUHIDA

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre générosité et votre soutien qui ont grandement contribué dans la réalisation de ce travail.

Veillez agréer l'expression de ma reconnaissance et mon estime.

Je tiens à remercier l'ensemble des médecins du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Constantine: particulièrement le Professeur Souad KETIT pour ses précieux conseils et son soutien tout au long de cette aventure.

Je souhaite également adresser mes remerciements les plus profonds à chaque membre du secrétariat et de l'équipe technique, nominativement, sans leur soutien inestimable, rien de tout cela n'aurait pu être réalisable.

Je souhaite exprimer une gratitude particulière à Monsieur CHEKROUD, maître de conférence à la faculté de Mila et son équipe du laboratoire de recherche au Centre de Recherche et de Biothechnologie, sans oublier Madame AMIOUR pour l'attention qu'ils ont accordée à mon travail, leur soutien inestimable et leur dévouement.

A toutes mes amies, merci pour vos encouragements et votre soutien moral.

Je me dois également de remercier le Docteur MANSOURI pour ses conseils et ses encouragements et de lui souhaiter une vie longue couronnées de succès.

Enfin, cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans l'accompagnement, le soutien et la bienveillance de nombreuses personnes, que je tiens à remercier du fond du cœur et m'excuser auprès de ceux que j'ai oublié de mentionner leurs noms.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS**LISTE DES TABLEAUX****LISTE DES FIGURES****LISTE DES ANNEXES****INTRODUCTION**

1. Introduction.....	1
2. Objectifs de l'étude.....	3

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

1. Epidémiologie	4
1.1 Incidence, prévalence et mortalité	4
1.2 Les facteurs de risque.....	6
1.2.1 Le tabac	6
1.2.2 L'alcool.....	6
1.2.3 Les agents infectieux.....	7
1.2.4 Les facteurs génétiques	11
1.2.5 Autres facteurs cancérigènes.....	11
2. Les mécanismes de la carcinogénèse dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou	12
2.1 Les principaux biomarqueurs dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	12
2.1.1 Le CD44.....	12
2.1.2 Le CD133.....	12
2.1.3 L'ALDH1.....	13
2.1.4 Autres marqueurs biologiques.....	13
2.2 La phase d'initiation dans le carcinome épidermoïde HPV- négatif.....	13
2.3 La phase d'initiation dans le carcinome épidermoïde HPV positif.....	13
2.4 Les altérations génomiques associées au carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	15
2.4 Le micro-environnement tumoral.....	16
2.5 La réponse immunitaire dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou	16
3. Les lésions précancéreuses	17

3.1 Au niveau du nez et des cavités naso-sinusiennes.....	17
3.1.1 Le papillome inversé naso-sinusal	17
3.1.2 Le papillome oncocytaire naso-sinusal.....	17
3.1.3 Le papillome exophytique naso-sinusal de type Schneiderien.....	17
3.2 Au niveau de la cavité buccale.....	18
3.2.1 Les Lésions cliniques à potentiel de transformation maligne.....	18
3.2.2 La dysplasie intra-épithéliale (DIE) de la cavité buccale.....	18
3.2.3 L'hyperplasie verruqueuse proliférative.....	19
3.3 Au niveau du larynx.....	20
3.3.1 Le papillome et la papillomatose laryngée	20
3.3.2 La dysplasie intra-épithéliale.....	20
4. Diagnostic clinique et para-clinique du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	23
4.1 Au niveau des cavités naso-sinusiennes.....	23
4.2 Au niveau du nasopharynx.....	23
4.3 Au niveau de la cavité buccale.....	24
4.4 Au niveau de l'oropharynx.....	24
4.4.1 Le carcinome épidermoïde HPV-positif	24
4.4.2 Le carcinome épidermoïde HPV-négatif	25
4.5 Au niveau du larynx et l'hypopharynx	25
5. Etude anatomo-pathologique du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	26
5.1 Au niveau des cavités naso-sinusiennes	26
5.1.1 Le carcinome épidermoïde kératinisé	26
5.1.2 Le carcinome épidermoïde non kératinisé.....	26
5.1.3 Le carcinome épidermoïde à cellules fusiformes (le carcinome sarcomatoïde)	27
5.1.4 Le carcinome lympho-épithélial.....	27
5.2 Au niveau du nasopharynx:.....	28
5.2.1 Aspect macroscopique.....	28
5.2.2 Aspect cytologique	28
5.2.3 Aspects histologiques	28
5.3 Au niveau de la cavité buccale.....	29
5.3.1 Aspect macroscopique	29
5.3.2 Aspect cytologique.....	30

5.3.3 Aspect histologique.....	30
5.4 Au niveau de l'oropharynx.....	30
5.4.1 Le carcinome épidermoïde HPV-négatif	30
5.4.2 Le carcinome épidermoïde HPV- Positif	31
5.5 Au niveau du larynx et l'hypopharynx.....	31
5.5.1 Aspect macroscopique.....	31
5.5.2 Aspect cytologique.....	31
5.5.3 Aspect histologique.....	32
6. Les méthodes de détection du virus HPV.....	34
6.1 L'immunohistochimie par la P16.....	35
6.1.1 Interprétation de l'immunohistochimie par la P16.....	36
6.1.2 L'expression de P16 dans les tumeurs malignes non liées au virus HPV.....	36
6.2 L'hybridation in-situ (HIS)	37
6.2.1 HIS pour l'ADN viral	37
6.2.2 HIS pour l'ARNm viral	37
6.3 Polymerase chain reaction (PCR)	37
6.4 Technique d'hybridation Southern blot	38
6.5 Séquençage haut débit	38
6.6 Algorithme pour la détection du virus HPV dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	38
7. Facteurs pronostiques du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.....	40
7.1 Les facteurs cliniques.....	40
7.1.1 Le stade Clinique.....	40
7.1.2 La localisation tumorale.....	40
7.1.3 Le statut tabagique du patient.....	40
7.2 Les facteurs histopathologiques.....	40
7.2.1 Le type histologique.....	40
7.2.2 Le degré de différenciation tumorale.....	41
7.2.3 Le front d'invasion tumorale.....	41
7.2.4 L'invasion vasculaire et péri-nerveuse.....	41
7.2.5 Les métastases ganglionnaires et l'extension extra-capsulaire.....	41
7.2.6 Les limites d'exérèse tumorale.....	41
7.3 Les facteurs biomoléculaires.....	42

7.3.1 Les formes viro-induites.....	42
7.3.2 Les facteurs moléculaires.....	42
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	
1. Type d'étude.....	43
2. Population de l'étude.....	44
2.1 Critères d'éligibilité.....	44
2.1.1 Critères d'inclusion	44
2.1.2 Critères de non inclusion.....	44
2.1.3 Critères d'exclusion.....	44
3. Méthodes.....	44
3.1 Recueil et traitement des données.....	44
3.2 Recherche et gestion bibliographiques.....	45
3.3 Etude statistique.....	46
4. Etapes techniques.....	46
4.1 Fixation	46
4.2 Etape macroscopique	46
4.3 Etape de déshydratation	47
4.4 Inclusion à la paraffine	47
4.5 Confection des coupes	47
4.6 Colorations	47
4.7 Montage des lames.....	47
4.8 Examen microscopique des lames	47
5. Examen immunohistochimique.....	48
5.1 Méthode technique manuelle.....	48
5.1.1 Réalisation des coupes.....	48
5.1.2 Déparaffinage et réhydratation	48
5.1.3 Démasquage antigénique.....	48
5.1.4 Blocage des peroxydases endogènes.....	48
5.1.5 Application de l'anticorps primaire.....	49
5.1.6 Application de l'anticorps secondaire.....	49
5.1.7 Systèmes révélateurs (Solution de substrat chromogène DAB).....	49
5.1.8 Contre coloration.....	49

5.1.9 Montage des lames.....	50
5.2 Méthode technique automatisée.....	50
5.3 Anticorps utilisés.....	50
5.4 Règles d'interprétation.....	51
CHAPITRE III: RÉSULTATS	
1. Etude descriptive.....	54
1.1 Données épidémiologiques.....	54
1.1.1 Fréquence du carcinome épidermoïde (CE) des voies aérodigestives supérieures (VADS).....	54
1.1.2 Répartition du CE des VADS selon le sexe.....	54
1.1.3 Répartition du CE des VADS selon l'âge de survenue.....	54
1.1.4 Répartition de l'âge de survenue du CE des VADS selon le sexe.....	55
1.1.5 Répartition de CE des VADS selon le type du prélèvement.....	57
1.1.6 Répartition du CE des VADS selon la localisation tumorale.....	57
1.1.7 Répartition de La localisation de CE des VADS selon le sexe.....	58
1.1.8 Répartition de la localisation tumorale selon l'âge.....	59
1.1.9 Répartition du CE des VADS selon la présence de facteurs de risques.....	60
1.2 Données anatomopathologiques.....	60
1.2.1 Répartition selon le type histologique.....	60
1.2.2 Répartition du type histologique selon la localisation tumorale.....	61
1.2.3 Répartition selon le degré de différenciation du CE des VADS.....	62
1.2.4 Répartition selon le degré de kératinisation du CE des VADS.....	62
1.2.5 Répartition du degré de kératinisation selon le type histologique.....	62
1.2.6 Répartition du CE des VADS selon les limites d'exérés.....	63
1.2.7 Répartition du CE des VADS selon la taille tumorale de la classification pTNM	63
1.2.8 Répartition du CE des VADS selon l'envahissement ganglionnaire N.....	64
1.2.8 Répartition du CE des VADS selon la présence d'embolies vasculaires.....	64
1.2.10 Répartition su CE des VADS selon la présence d'engainement péri-nerveux.....	65
1.2.11 Répartition du CE des VADS selon la présence de dysplasie intra-épithéliale.....	65
1.2.12 Répartition selon le marquage par l'anticorps P16.....	65
2. Etude analytique.....	66
2.1 Association entre l'âge de survenue et le sexe des patients.....	66
2.2 Association entre la localisation tumorale et le sexe.....	67

SOMMAIRE

2.3 Association entre la localisation tumorale et l'âge	68
2.4 Association entre le tabagisme et la localisation tumorale.....	68
2.5 Association entre le degré de kératinisation et le degré de différenciation du CE.....	69
2.6 Association entre la localisation tumorale et l'état des limites d'exérèse.....	69
2.7 Association entre la localisation tumorale et la taille de la tumeur.....	70
2.8 Association entre la localisation tumorale et le nombre de ganglions envahis.....	70
2.9 Association entre la taille de la tumeur et l'état des limites d'exérèse.....	71
2.10 Association entre la taille tumorale et la présence d'emboles vasculaire.....	71
2.11 Association entre la taille tumorale et le degré de différenciation.....	72
2.12 Association entre la taille tumorale et le nombre de ganglions envahis.....	72
2.13 Association entre le degré de différenciation et le nombre de ganglions envahis.....	73
2.14 Association entre le degré de différenciation et la présence d'emboles vasculaires.....	73
2.15 Association entre le degré de différenciation et la présence de foyers d'engainement péri-nerveux.....	74
2.16 Association entre la présence d'emboles vasculaires et d'engainement péri-nerveux.....	74

Chapitre IV : ICONOGRAPHIES

Chapitre V : DISCUSSION ET COMMENTAIRES

1. Prévalence du carcinome épidermoïde.....	82
2. Répartition selon le sexe.....	84
3. Répartition selon l'âge.....	86
4. Répartition selon la localisation tumorale.....	89
4.1 Le carcinome épidermoïde du larynx et de l'hypopharynx	90
4.2 Le carcinome épidermoïde de la cavité buccale.....	94
4.3 Le carcinome épidermoïde du nasopharynx	96
4.4 L'oropharynx.....	99
4.5 Le carcinome épidermoïde des cavités naso-sinusiennes.....	102
5. Les habitudes toxiques	102
6. Le type histologique, le grade et le degré de kératinisation.....	103
6.1 Le carcinome épidermoïde conventionnel.....	104
6.2 Le carcinome épidermoïde verruqueux (CV).....	106
6.3 Le carcinome épidermoïde basaloïde (CB)	107
6.4 Le carcinome épidermoïde à cellules fusiformes (CECF).....	108

SOMMAIRE

6.5 Le carcinome épidermoïde Acantholytique (CEA)	109
7. Evaluation des limites d'exérèse et de dysplasie intra-épithéliale.....	110
8. Stade pTNM du carcinome épidermoïde.....	111
9. Engainement tumoral péri-nerveux (EPN) et embolies vasculaires (EV).....	114
10. La recherche d'une infection HPV.....	115
11. Les limites de l'étude.....	121
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	122

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUMES

Liste des abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire
AJCC : American Joint Commission on Cancer
ASCO : American Society of Clinical Oncology
CAP : College of American pathologists
CDKN2A : Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CE : Carcinome épidermoïde
CEK : Carcinome épidermoïde kératinisé
CENK : Carcinome épidermoïde non kératinisé
CETC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CK : Cytokératine
CNS: Cavités naso-sinusiennes
CPI : Cohorte privée
CPU : Cohorte publique
CRUK : Cancer Research United Kingdom
CV : Carcinome verruqueux
DAB : Diaminobenzidine
DIE : Dysplasie intra-épithéliale.
EBER : Epstein Barr encoded small RNAs
EBV : Epstein Barr Virus
FFPE : Formalin-fixed paraffin-embedded
HIS : Hybridation in-situ
HPV : Human Papilloma Virus
IARC : International Agency for Research on Cancer
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut national du cancer
LMP1 : Latent membrane protein-1

LISTE DES ABREVIATIONS

MEC : Matrice extra-cellulaire

MMP : Métallo-protéinases

NGS : Next generation sequencing

NHS : National health service

NSE : Neuron specific enolase

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDL-1: Programmed cell death ligand protein1

Rb: Rétinoblastoma protein

RT PCR: Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction

SPSS: Statistical package for the social sciences

TAC: Tabac à chiquer

TB: Tumor budding

TGS: Third- generation sequencing

TILs: tumor infiltrating lymphocyt

UCNT: undifferentiated carcinoma naso-pharyngéal type

UICC : Union international contre le cancer

VADS : Voies aérodigestives supérieures

Liste des tableaux

Tableau 1: Rôle des protéines du virus HPV 16.....	9
Tableau 2: Classification du virus HPV selon leur potentiel oncogène.....	10
Tableau 3 : Les lésions cliniques à risque de transformation malignes de la cavité buccale.....	18
Tableau 4 : Modifications architecturales et cytologiques dans la dysplasie intra-épithéliale.....	19
Tableau 5 : Critères morphologiques de la dysplasie au niveau du larynx.....	22
Tableau 6 : Les anticorps et les clones utilisés dans l'examen immunohistochimique.....	51
Tableau 7 : Prévalence des différentes tumeurs malignes des VADS.....	53
Tableau 8 : Répartition du CE des VADS selon le sexe.....	53
Tableau 9 : Répartition du CE des VADS selon l'âge de survenue.....	54
Tableau 10 : Répartition de l'âge de survenue du CE des VADS chez le sexe masculin.....	54
Tableau 11 : Répartition de l'âge de survenue du CE des VADS chez le sexe féminin.....	55
Tableau 12 : Répartition du CE des VADS selon le type du prélèvement.....	56
Tableau 13 : Répartition du CE des VADS selon la localisation tumorale.....	57
Tableau 14 : Répartition de la localisation tumorale selon le sexe.....	58
Tableau 15 : Répartition de la localisation tumorale selon l'âge.....	58
Tableau 16 : Répartition des malades selon la présence de facteurs de risque	59
Tableau 17 : Répartition du CE des VADS selon le type histologique.....	60
Tableau 18 : Répartition du type histologique selon la localisation tumorale.....	60
Tableau 19 : Répartition du CE des VADS selon le degré de différenciation.....	61
Tableau 20 : Répartition du CE des VADS selon le degré de Kératinisation.....	61
Tableau 21 : Répartition du degré de kératinisation selon le type histologique.....	62
Tableau 22 : Répartition du CE des VADS selon l'état des limites d'exérèse.....	62
Tableau 23: Répartition du CE des VADS selon la taille de la tumeur T de la classification pTNM.....	63
Tableau 24 : Répartition du CE des VADS selon le nombre de ganglions envahis.....	63
Tableau 25 : Répartition selon la présence de dysplasie intra-épithéliale.....	64
Tableau 26 : Répartition selon le marquage par l'AC P16.....	65
Tableau 27 : Association entre l'âge de survenue et le sexe des patients.....	65
Tableau 28 : Association entre la localisation tumorale et le sexe.....	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 29 : Association entre la localisation tumorale et l'âge.....	66
Tableau 30 : Association entre le tabagisme et la localisation tumorale.....	67
Tableau 31 : Association entre les degrés de kératinisation et de différenciation du CE.....	67
Tableau 32 : Association entre la localisation tumorale et l'état des limites d'exérèse.....	68
Tableau 33 : Association entre la localisation tumorale et la taille de la tumeur.....	68
Tableau 34 : Association entre la localisation tumorale et le nombre de ganglions envahis.....	69
Tableau 35 : Association entre la taille de la tumeur et l'état des limites d'exérèse.....	70
Tableau 36 : Association entre la taille tumorale et la présence d'emboles vasculaire.....	70
Tableau 37 : Association entre la taille tumorale et le degré de différenciation.....	71
Tableau 38 : Association entre la taille tumorale et le nombre de ganglions envahis.....	71
Tableau 39 : Association entre le degré de différenciation et le nombre de ganglions envahis...72	
Tableau 40 : Association entre le degré de différenciation et la présence d'emboles vasculaires72	
Tableau 41 : Association entre le degré de différenciation et la présence de foyers d'engainement péri-nerveux.....	73
Tableau 42 : Association entre la présence d'emboles vasculaires et d'engainement péri-nerveux.....	73
Tableau 43 : Taux du CE de la tête et du cou selon les différentes études.....	82
Tableau 44 : Répartition du CE de VADS selon le sexe dans les différentes études.....	85
Tableau 45 : Moyenne et/ou médiane d'âge des patients atteints du CE des VADS selon différentes études.....	87
Tableau 46 : Répartition de la localisation de CE des VADS selon les différentes études.....	88
Tableau 47 : Caractéristiques du CE du larynx selon différentes études.....	92
Tableau 48 : Caractéristiques du CE de la cavité buccale selon différentes études.....	94
Tableau 49 : Caractéristiques du CE du nasopharynx selon différentes études.....	98
Tableau 50 : Classification TNM du CE du larynx dans la littérature.....	113
Tableau 51 : Classification TNM du CE de la cavité buccale dans la littérature.....	113
Tableau 52: Prévalence du virus HPV dans le CE des VADS selon différentes études.....	116

Liste des figures

Figure 1 : Répartition du taux d'incidence standardisée du CETC dans le monde chez les deux sexes.....5

Figure 2 : Représentation schématique du génome d'HPV 16.....8

Figure 3: Mécanisme de la carcinogénèse dans le CE HPV-induit.....14

Figure 4: les altérations génomiques associées au CETC.....15

Figure 5 : Lésions de dysplasie au niveau du larynx.....21

Figure 6: Algorithme pour le testing HPV sur un prélèvement tissulaire au niveau de la tête et du cou ou une métastase ganglionnaire cervicale de primitif inconnu.....39

Figure 7 : Automate BOND MAX utilisé dans l'examen immunohistochimique à l'anticorps P 16 au CHU de Constantine.....50

Figure 8: Répartition de l'âge de survenue de CE des VADS selon le sexe.....55

Figure 9: Pièce d'hémi-mandibulectomie gauche pour un CE gingival. Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....74

Figure 10 : Pièce de résection linguale pour un CE de la pointe de la langue. Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....74

Figure 11 : Pièce de laryngectomie totale pour un CE glotto-susglottique ulcéro-bourgeonnant et infiltrant du Larynx. Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....75

Figure 12 : CE bien différencié kératinisant (flèche) de la lèvre inférieure (coloration HE x 10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantin.....75

Figure 13 : CE à cellules fusiformes du larynx (HE x 10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....76

Figure 14 : CE verruqueux du larynx (HE x4). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Constantine.....76

Figure 15: CE basaloïde du palais dur (HE X 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	77
Figure 16 : CE de type acantholytique (adénoïde) du larynx (HE x10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	77
Figure17 : CE de type UCNT au niveau du nasopharynx (HE x 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	78
Figure 18 : Pan Ck (AE1/AE3) positif cytoplasmique dans un CE à cellules fusiformes (IHC x 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	78
Figure 19 : P63 positif nucléaire dans un CE basaloïde (IHC x4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	79
Figure 20 : P63 positif nucléaire dans un UCNT. (IHC x 40). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	79
Figure 21 : CK5/6 positif cytoplasmique dans un UCNT. (IHC x 10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	80
Figure 22 : Marquage cytoplasmique et nucléaire modéré ou intense évalué à 40% des cellules tumorales (IHC x 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.....	80

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche de demande d'examen anatomo-pathologique.

Annexe 2 : Classification Internationale des Maladies CIM10.

Annexe 3 : Modifications apportées dans la classification des adénopathies régionales dans la 8^{ème} édition TNM/UICC de la tête et du cou.

Annexe 4 : Modifications apportées dans la classification des cancers de l'oropharynx dans la 8^{ème} édition de la classification TNM/UICC.

Annexe 5 : Modifications apportées dans la classification des cancers de la cavité buccale dans la 8^{ème} édition de la classification TNM/UICC.

Annexe 6 : Modifications apportées dans la classification des cancers du nasopharynx dans la 8^{ème} édition de la classification TNM/UICC.

INTRODUCTION

1. Introduction

Le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) développé à partir de l'épithélium muqueux des sinus et des fosses nasales, de la cavité buccale, du pharynx et du larynx est la tumeur maligne la plus fréquente au niveau de la tête et du cou. C'est le septième cancer le plus répandu dans le monde, sa prévalence varie selon les pays et les régions géographiques et a été généralement corrélée à l'exposition à certains cancérigènes, notamment le tabac et l'alcool [1].

Le carcinome épidermoïde (CE) de la cavité buccale et du larynx est encore principalement associé au tabagisme et est désormais collectivement appelé carcinome épidermoïde HPV-négatif. Aucune stratégie de dépistage ne s'est avérée efficace, et un examen physique minutieux reste la principale démarche pour une détection précoce. Bien qu'une proportion de lésions buccales précancéreuses, évolue vers un cancer invasif, la majorité des patients présentent un carcinome épidermoïde à un stade avancé sans antécédent clinique de lésions précancéreuses [2].

Ces dernières décennies, l'incidence du carcinome épidermoïde de l'oropharynx a fortement augmenté, en particulier chez les jeunes en l'absence de ces facteurs de risque, ce qui suggère l'implication d'autres facteurs. Le rôle du virus HPV (Human Papilloma Virus) dans la survenue du CE des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été établi dès le début des années 80 par l'équipe de Syrjänen [3]. Il est souvent lié à une infection antérieure par des souches oncogènes de virus HPV, principalement le HPV 16 et, dans un moindre degré, le HPV 18 ou d'autres souches [4].

La cinquième édition de la classification OMS (WHO, 2022) et également la quatrième (celle de 2017) distinguent ; désormais, deux entités de carcinome épidermoïde, particulièrement au niveau de l'oropharynx : le carcinome épidermoïde HPV-dépendant (HPV positif) et le carcinome épidermoïde HPV-indépendant (HPV négatif). Cette distinction reflète la différence en mécanisme de carcinogénèse, liée à l'action des variants les plus oncogènes de HPV [5].

Le CE de l'oropharynx HPV-positif est caractérisé par un profil clinique, histologique et moléculaire différent, et un pronostic sensiblement meilleur indépendamment du stade du diagnostic par rapport au carcinome oropharyngé HPV-négatif. Selon certaines études, le

INTRODUCTION

pronostic et le taux de survie pour le CE HPV induit diffère d'une série à l'autre et semble avoir une liaison avec le siège de survenue [6] [7].

Il est maintenant reconnu que la détection de HPV à haut risque oncogène est une nécessité dans la pratique clinique de routine, et d'un intérêt pronostique et thérapeutique. Des essais d'immunothérapie ciblant le HPV sont en cours, ce qui laisse espérer une réduction de la toxicité liée au traitement [8].

Le fait que le HPV soit également détecté dans le carcinome épidermoïde non oropharyngé suggère que son rôle dans le développement et la progression de la tumeur ne se limite pas à l'oropharynx, mais inclut le reste des voies aérodigestives supérieures. Il n'y a aucune norme internationalement acceptée pour entreprendre le test HPV pour les cancers de la tête et du cou dans le cadre du diagnostic, ceci peut être réalisé par la Polymerase Chain Reaction (PCR), l'hybridation in situ (HIS) ou l'immunohistochimie (IHC) à l'anticorps (AC) P16. Actuellement, aucun consensus clair sur le test diagnostique optimal de routine n'est établi [9].

Une vaccination thérapeutique anti-HPV est récemment proposée, et qui vise à induire des lymphocytes T toxiques contre les protéines virales E6 et E7 exprimées par les cellules transformées. Une vaccination prophylactique pourrait également réduire à terme la fréquence de ces cancers. Son but est d'induire des anticorps contre la protéine de la capsid L1 pour empêcher l'entrée du virus dans la cellule [10].

En Algérie, très peu de travaux se sont intéressés au rôle pathogène et pronostique des infections virales en matière du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Pour ces raisons, notre étude s'est intéressée à l'étude du profil épidémiologique du CE des VADS ainsi qu'à la recherche du virus HPV au niveau du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Constantine, dans le but de pouvoir apporter plus de données scientifiques aux médecins cliniciens et les aider à mieux adapter la prise en charge thérapeutique des malades.

2. Les objectifs de l'étude

L'intérêt que nous portons à cette question est principalement dû à la rareté des études consacrées à l'analyse du CE des VADS, en particulier en ce qui concerne le rôle pathogène et pronostique des infections virales. Ceci est d'autant plus pertinent étant donné que la détection du HPV oncogène à haut risque est essentielle dans la pratique clinique quotidienne, ayant une importance pronostique et thérapeutique. De plus, le rôle du virus HPV dans l'apparition et la progression de la tumeur ne se limite pas à l'oropharynx, mais s'étend également aux autres localisations des VADS.

Pour y répondre, les questions suivantes ont été posées:

- ✓ Quel est le profil anatomo-clinique du CE des VADS au CHU de Constantine?
- ✓ Quelle est la prévalence du virus HPV dans notre population?
- ✓ Est-il indispensable de chercher le virus HPV de façon systématique?

Les objectifs à atteindre de cette étude sont:

- **Objectif principal** :
Déterminer le profil anatomo-clinique et épidémiologique du CE des VADS au CHU de Constantine.
- **Objectifs secondaires** :
 - ✓ Estimer la prévalence du virus HPV dans le CE des VADS.
 - ✓ Evaluer l'implication du papillomavirus dans le CE des VADS.

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

Chapitre I: Revue de la littérature

1. Epidémiologie

1.1 Incidence, prévalence et mortalité

Le CE de la tête et du cou est le septième cancer dans le monde [11], avec une incidence annuelle de 890.000 nouveaux cas, ce qui représente 4,5% de tous les cancers dans le monde [12].

L'incidence du CE continuerait d'augmenter de 30 % (soit 1,08 million de nouveaux cas par an) d'ici 2030 [13]. Sa prévalence élevée dans des régions telles que l'Asie du Sud-Est et l'Australie est associée à la consommation de produits spécifiques contenant des substances cancérigènes (décrites ci-dessous), tandis que les taux croissants d'infection oropharyngée par le virus HPV ont contribué à la prévalence élevée de CE aux États-Unis et en Europe occidentale [14].

Les hommes sont 2 à 4 fois plus touchés que les femmes. L'âge médian du diagnostic du CE non associé au virus HPV est de 66 ans, tandis que l'âge médian du diagnostic du cancer de l'oropharynx associé au virus HPV et du cancer du nasopharynx associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) est d'environ 53 ans et 50 ans, respectivement [13].

Selon les données de Globocan 2022, l'incidence annuelle du CETC en Algérie varie entre 5,1 et 7,5 pour 100 000 habitants, les deux sexes confondus (figure 1). Le nombre de nouveaux cas du CETC, de toutes localisations confondues, représente 2.6% de l'ensemble des cas de cancer en Algérie [12].

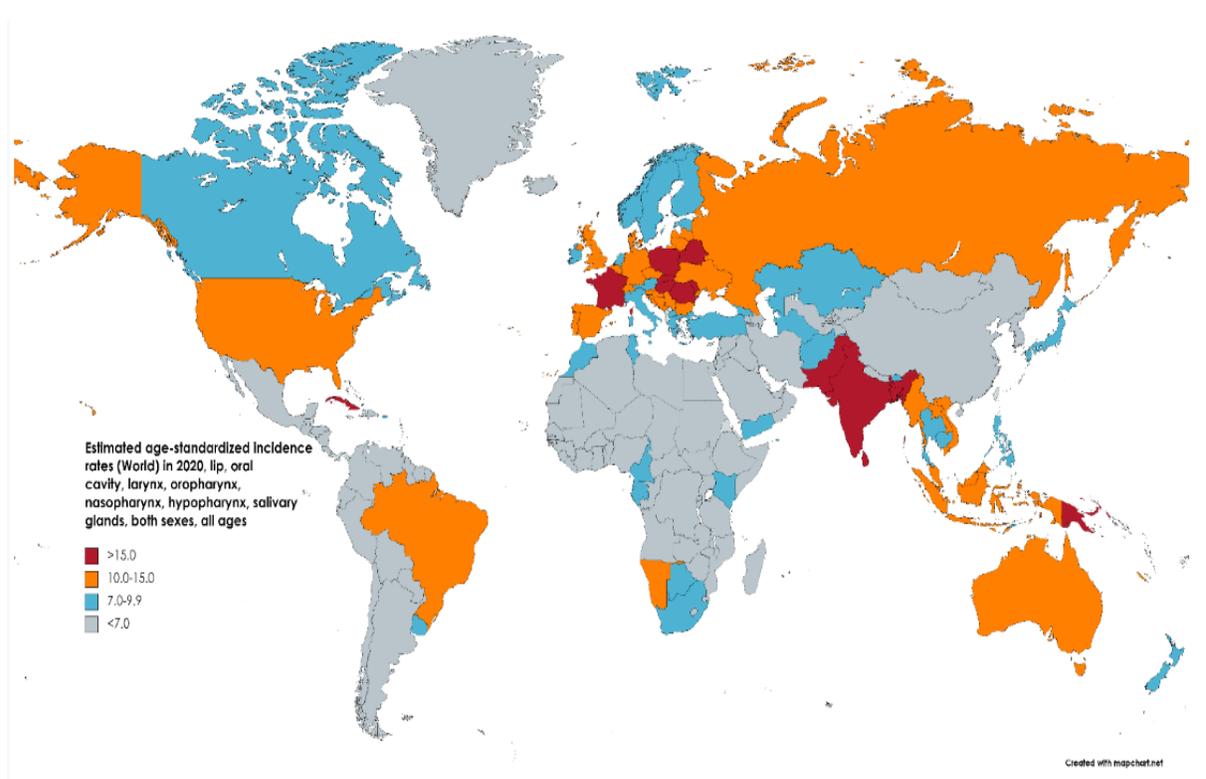


Figure 1 : Répartition du taux d’incidence standardisée du CETC dans le monde chez les deux sexes [12].

L’incidence du CE oropharyngé s’est remarquablement élevée ces dernières décennies avec 38 000 nouveau cas diagnostiqués chaque année. Elle est plus élevée dans les pays développés comme l’Amérique du nord, l’Europe, l’Australie, la New Zélande et le Japan [15].

La prévalence actuelle du virus HPV, à partir de l’année 2000, dans le CETC oropharyngé montre de grandes variations entre les différents pays, avec les valeurs les plus basses et les plus élevées en Espagne (6 %) et en Taïwan (75 %), respectivement [16].

Le taux de mortalité liée au CETC est estimé à 4,5% de l’ensemble des cas de mortalité lié au cancer avec 450 000 décès/ an. Le taux de survie pour le CE s’est légèrement amélioré au cours des trois dernières décennies avec des variations géographiques assez considérables, selon les données du Globocan de 2022 [11].

1.2 Les facteurs de risque

Des études épidémiologiques ont révélé un large éventail de facteurs de risque du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, selon la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces facteurs de risque comprennent la consommation de tabac et le tabac à chiquer, la consommation d'alcool, l'exposition aux polluants environnementaux, l'infection par des agents viraux, à savoir l'HPV et l'EBV, certaines habitudes alimentaires et l'état d'hygiène bucco-dentaire [17].

La consommation de tabac et d'alcool est le facteur de risque le plus répandu géographiquement. Il est à noter que les gros utilisateurs des deux substances ont un risque supérieur à 22 fois plus élevé ; au minimum, de développer un carcinome épidermoïde, et qui est étroitement lié à la dose et à la durée de consommation [18].

1.2.1 Le tabac

Les Principaux composants mutagènes et cancérigènes reconnus de la cigarette Sont : la nicotine, le goudron, l'ammoniac, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, le formaldéhyde, l'acroléine, l'acétone, le benzopyrènes, hydroxyquinone, l'oxyde d'azote et le cadmium. Le goudron et la nicotine de la fumée de cigarette affectent la réponse immunitaire innée et augmentent la susceptibilité aux infections. Le tabac à chiquer qui contient le N-nitrosamine est fortement incriminé dans la survenue du cancer des lèvres et de la cavité buccale [1][19].

L'effet de la cigarette électronique sur le risque de survenue du carcinome épidermoïde de la tête et du cou reste inconnu et ne serait évident que dans les prochaines décennies [20].

1.2.2 L'alcool

La consommation d'alcool est également considérée comme l'un des facteurs de risque pouvant contribuer à la cancérogenèse. Le Centre International de Recherche sur le Cancer de l'organisation Mondiale de la Santé a classé l'alcool comme cancérigène du groupe 1 [20]. Ce facteur est surtout incriminé dans les localisations orale, pharyngée et oesophagienne et moins incriminé pour les autres localisations notamment laryngée suggérant un effet cancérigène local sur la muqueuse des VADS [1].

1.2.3 Les agents infectieux

En termes d'agents infectieux, l'infection persistante par l'HPV et l'EBV sont des facteurs de risque étiologiques connus pour le carcinome épidermoïde du l'oropharynx et du nasopharynx, respectivement. Cependant, leur effet cancérigène nécessiterait l'implication d'autres facteurs supplémentaires [21]. D'autres part ; plusieurs études suggèrent que la co-infection virale EBV-HPV majore le risque d'apparition du CETC [22].

➤ Le virus HPV

- **Epidémiologie**

Avec une prévalence d'environ 70 millions de cas et une incidence de 140 millions de transmission annuellement, le HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus courante dans le monde et figure parmi les cancérogènes humains les plus puissants [23]. Elle est impliquée dans la survenue de plusieurs lésions bénignes (verruque, condylomes...) et de cancers (du col utérin ; anus ; pénis et VADS). Il a été estimé globalement à l'origine d'environ 4, 5 % de tous les cancers humains [24], avec environ 630.000 nouveaux cas/ an de cancer HPV dépendant détectés ; le plus courant est le cancer du col de l'utérus, l'ADN de l'HPV est répandu dans 36 à 40 % des cas de cancer de la vulve et près de 90 % des cancers vaginaux. Chez les hommes, 80 à 85 % des cancers anaux et près de 50 % des cancers du pénis sont associés à l'infection par HPV [25].

L'ADN du papillomavirus a été trouvé dans 30 % du CETC, avec une prévalence plus élevée au niveau de l'oropharynx (46%), (24%) pour la cavité buccale et (22%) pour le larynx et l'hypopharynx [15].

- **Description du papillomavirus humain HPV**

Les *Papillomavirus* (du latin papilla, signifiant bouton et du suffixe grec – ome désignant le caractère tumoral), forment aujourd'hui la famille des *Papillomaviridae* qui est composée de 16 genres. Chaque genre regroupe une à plusieurs espèces de *papillomavirus*. Parmi les 16 genres, 5 genres correspondent aux *Papillomavirus humains*. Ce sont les genres Alpha, Béta, Gamma, Mu et Nu. Ce sont les HPV qui ont été les plus étudiés et plus de 222 types d'HPV sont recensés actuellement dont environ 80 génotypes séquencés [26].

Le virus HPV est un virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique à double brin d'ADN, circulaire avec un génome d'environ 8kb. Toute l'information génétique des HPV se trouve localisée sur un seul brin (figure 2). Le brin d'ADN contient environ 10 cadres ouverts de lecture (ORF: *open Reading frame*) qui sont classés en précoce « early » et tardif « late » en fonction de leur localisation au niveau du génome et de leur rapidité d'expression. Le reste du génome correspond à des régions non codantes (LCR: *long control région*) impliquées dans la régulation de la réplication virale et de l'expression des gènes (Tableau 1) [23].

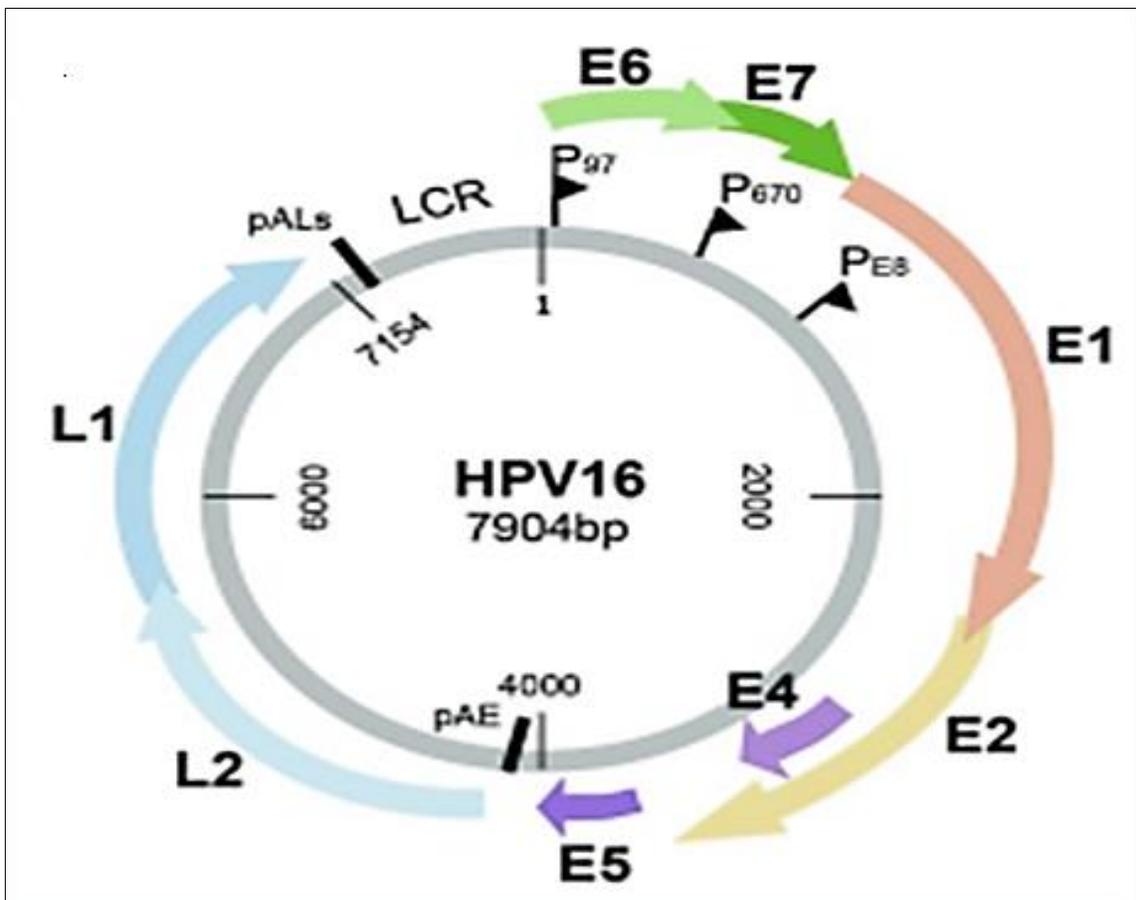


Figure 2 : Représentation schématique du génome d'HPV 16 [27].

Tableau 1: Rôle des protéines du HPV 16 [23].

Protéine	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication et régulation de la transcription
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation et transmission des virions
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p105Rb
E8	impliquée dans la latence au sein des cellules épithéliales basales
L1	Protéine majeure de la capsid (site d'action du vaccin prophylactique)
L2	Protéine mineure de la capsid (rôle dans l'entrée et la circulation virale)

- **Transmission de l'HPV**

Les HPV peuvent se transmettre par auto-inoculation; ou dans les lieux publiques; mais dans ces cas l'infection est surtout cutanée. Les HPV responsables des carcinomes épidermoïdes des VADS sont principalement transmis par contact sexuel notamment par les pratiques sexuelles oro-génitale. La transmission verticale de la mère à l'enfant se fait principalement lors du passage à travers la filière génitale par contact direct. Une transmission horizontale entre individus autre que sexuelle est démontrée bien que moins fréquente [13][26].

- **Classification basée sur le tropisme**

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* [28] [29].

- **Classification basée sur le potentiel oncogène :**

Le virus HPV est classé en fonction de leur potentiel oncogène (Tableau 2). Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux [30].

Tableau 2: Classification des type du virus HPV selon leur potentiel oncogène [30].

Classification	Type
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

- **Le virus EBV**

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été toujours incriminé dans la survenue du carcinome du nasopharynx et certains lymphomes de type B ou T [31]. La présence de ce virus est estimée à 57,6% jusqu'à 100% des carcinomes épidermoïdes naso-pharyngés dans les pays endémiques [21]. Récemment, plusieurs études ont été publiées liant l'EBV au carcinome épidermoïde de la bouche et la langue; dans une moindre mesure, aux tumeurs laryngées [32].

L'EBV est un virus à ADN double brin appartenant à la famille des herpesviridae et de transmission salivaire. Il peut affecter les cellules lymphocytaires et épithéliales [33]. Deux génotypes sont distingués: types 1 et 2 (ou A et B) selon les variations du gène EBNA-2. L'étude des variations génétique du virus EBV est surtout basée sur l'étude de l'oncogène Latent membrane protein-1 (LMP-1) [34].

- **Candida albicans :** Le Candida albicans est l'infection mycosique la plus fréquente au niveau de la cavité buccale et a été fortement incriminée dans la survenue du CE à ce niveau. Ceci pourrait être expliqué par l'irritation chronique de la muqueuse et l'altération de la flore bactérienne buccale [2] [35].

1.2.4 Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques contribuent également au risque du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et peuvent déterminer la réaction des individus aux différents cancérigènes.

Comme pour les autres cancers, les personnes atteintes de plusieurs cancers primitifs de la tête et du cou peuvent représenter un groupe de prédisposition au CETC. Le risque relatif dans une étude a révélé un risque relatif significativement accru de développer un CETC si un parent au premier degré en avait un [36].

Les personnes atteintes d'anémie de Fanconi (AF) ; qui est une maladie génétique héréditaire rare caractérisée par une insuffisance médulaire, des malformations congénitales multiples et un retard de croissance, ont un risque 500 à 700 fois plus élevé de développer un CETC, principalement des cancers de la cavité buccale. Bien que les mécanismes responsables de la prédisposition des patients atteints d'AF à développer un carcinome épidermoïde restent inconnus, les anomalies liées à une altération de la réparation de l'ADN des gènes responsables de l'AF ont probablement un rôle à jouer [37].

1.2.5 Autres facteurs cancérigènes :

➤ **L'utilisation de l'arc ou les produits à base de noix ou de chique de bétel :** qui sont liés à des taux particulièrement élevés de cancer de la cavité buccale en Inde (respectivement premier et quatrième cancer le plus fréquent chez les hommes et les femmes indiens), à Taïwan et dans certaines provinces de Chine continentale [13].

➤ **L'exposition aux polluants atmosphériques cancérigènes,** y compris les produits chimiques organiques et inorganiques, ainsi que les particules, est un facteur de risque pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en particulier dans les pays ou les régions en développement où la pollution atmosphérique s'aggrave, comme l'Inde et la Chine [2].

➤ **Les radiations ionisantes :** sont particulièrement incriminées dans la survenue de certaines variantes (à cellules fusiformes) du CE [38].

➤ **D'autres facteurs de risque :** la consommation d'aliments transformés fumés et salés, riches en nitrosamines peuvent irriter la muqueuse et favoriser une inflammation

chronique. Egalement, le vieillissement, la mauvaise hygiène bucco-dentaire, et les carences alimentaires sont associés au CE mais leur rôle indépendant dans la survenue de la maladie n'a pas été prouvé [35].

2. Les mécanismes de la carcinogénèse dans le CETC :

Le CETC se développe à partir des cellules épithéliales qui tapissent le tractus nasosinusal, la cavité buccale; le pharynx et le larynx. Histologiquement, la progression vers une lésion invasive passe par plusieurs étapes, qui englobent une hyperplasie épithéliale, une dysplasie (légère, modérée et sévère), un carcinome in situ et finalement un carcinome invasive [13].

Cependant, la plus part des patients atteints du CETC ne présentaient aucun antécédent d'une lésion pré-cancéreuse, témoignant de l'hétérogénéité des mécanismes de carcinogénèse et de la cellule tumorale d'origine; cette dernière dépend du site anatomique et de l'étiologie, virale ou non virale [23].

2.1 Les principaux biomarqueurs dans le CETC :

Un ensemble de biomarqueurs exprimés par les cellules souches cancéreuses dans le CETC ont été étudiés, plus précisément le CD44, le CD133 et le ALDH1 qui ont été identifiés comme des biomarqueurs à impact pronostique [2].

2.1.1 Le CD44

C'est un récepteur membranaire de l'acide hyaluronique et de métalloprotéinases matricielles, intervenant dans l'interaction et la migration cellulaire. Son taux élevé dans le CETC est lié à un pouvoir métastatique plus élevé de la tumeur et un pronostic défavorable [39].

2.1.2 Le CD133

C'est une molécule transmembranaire qui semble avoir un rôle dans l'acquisition du pouvoir invasif et métastatique de la tumeur [40].

2.1.3 L'ALDH1

C'est une enzyme intra-cellulaire qui joue un rôle dans la détoxification cellulaire à l'état physiologique, son taux élevé dans la cellule cancéreuse lui confère une capacité d'auto-renouvellement, d'invasion et de métastase [41].

2.1.4 Autres marqueurs biologiques

Il a été également démontré que le taux de certains marqueurs tumoraux comme l'OCT3, l'OCT4, SOX2 et NANOG dans les cellules cancéreuses souches est lié au grade tumoral dans le CE de la cavité buccale [41].

2.2 La phase d'initiation dans le carcinome épidermoïde HPV- négatif

La consommation du tabac est associée à l'apparition de phénomènes inflammatoires qui s'accompagnent de sécrétion de cytokines, de chémokines et de facteurs de croissance, qui jouent un rôle primordial dans les phénomènes de promotion, d'angiogénèse et de la prolifération cellulaire anarchique. Leurs métabolites sont responsables également d'une hyperactivation du métabolisme cellulaire avec dépassement des capacités de détoxification et des lésions d'ADN.

La consommation excessive d'alcool est un autre facteur clé dans la carcinogénèse. L'alcool agit de façon synergique avec le tabac; d'autant plus qu'il est métabolisé en acétaldéhyde qui peut former des adduits en se liant à l'ADN [13].

Le CE HPV- négatif est fréquemment associé à une mutation de la P53, qui est traduit, à l'immunohistochimie par un marquage nucléaire diffus. Le gène CDKN2A est souvent perdu par phénomènes de méthylation, délétion homozygotes ou silence épigénétique [36]. Par conséquence, l'expression de la P16 est diminuée ou négative dans plus de 70% des cas [9].

2.3 La phase d'initiation dans le carcinome épidermoïde HPV positif

La plus part des CETC lié au virus HPV apparaissent au niveau des cryptes palatines et les amygdales linguales. Les gènes L1 et L2 codent pour les protéines de la capsid virale, intervenant dans l'internalisation du virus dans la cellule; tandis que les gènes E1-E5 codent pour des protéines qui interviennent dans la réplication et la transcription du génome viral [42].

L'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire est un incident précoce dans la carcinogenèse du CE HPV-positif ; il en résulte une production d'oncoprotéines virales E6 et E7 qui stimulent la carcinogenèse par la dégradation des gènes suppresseurs P53 et Rb respectivement, et une progression anarchique du cycle de la prolifération cellulaire. La protéine P16 est une protéine suppresseur codée par le gène CDKN2A qui inhibe la prolifération des cellules endommagées par l'inhibition de l'activation du gène Rb. Par conséquent, la dégradation du gène Rb par l'oncoprotéine E7 entraîne une surexpression de de la P16 qui peut être détectée par l'immunohistochimie. Ce processus d'oncogenèse est indépendant du génotype HPV responsable (figure 3) [9] .

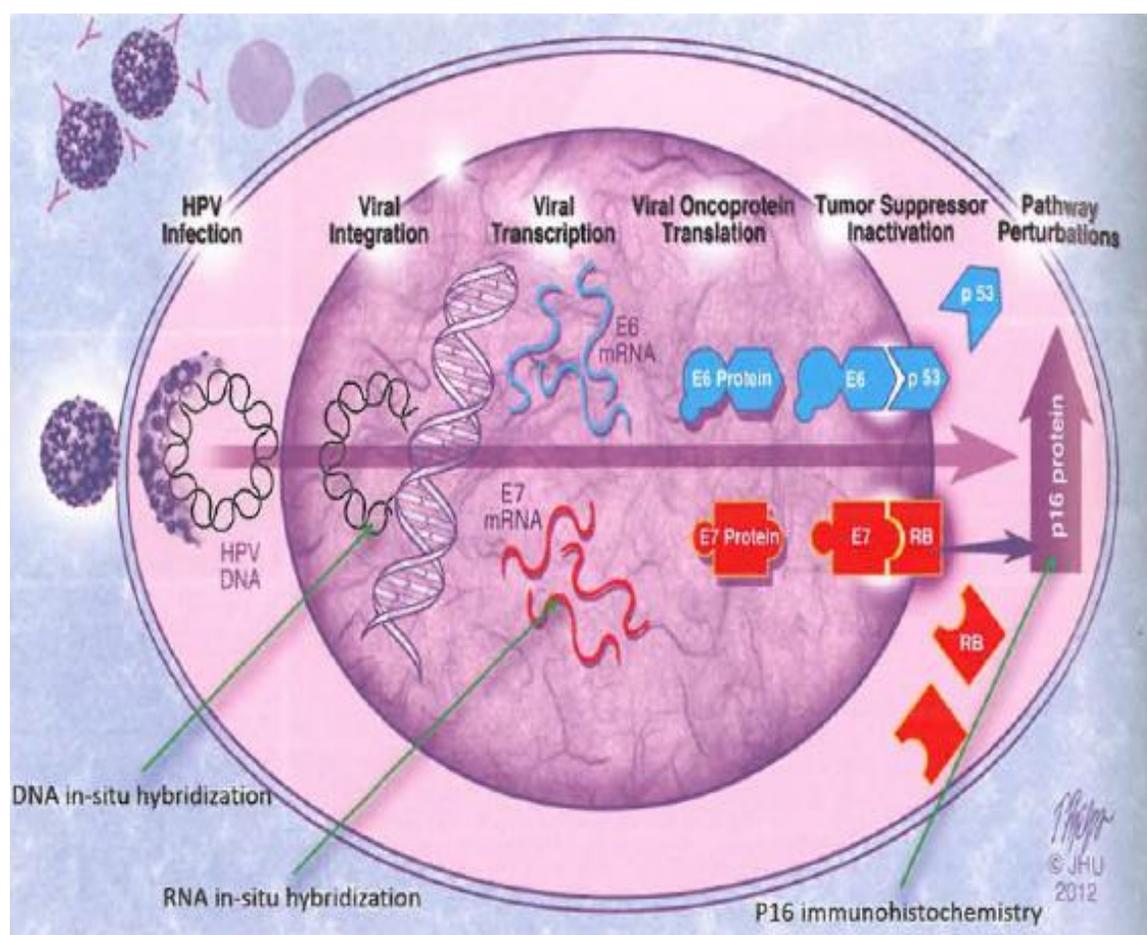


Figure 3: Mécanisme de la carcinogenèse dans le CE HPV-induit [43].

2.4 Les altérations génomiques associées au CETC

Il est actuellement utile, voir indispensable d'identifier les différentes anomalies génétiques associées à l'apparition du CETC afin de prévoir le mode évolutif des lésions précancéreuses, estimer la survie des malades et surtout développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Plusieurs anomalies génétiques ont été identifiées; juste les plus fréquentes et les plus reconnues seront citées.

Le CETC est caractérisé par une instabilité génétique qui associe des gains et des pertes chromosomiques. La perte de 9p21 se voit pendant l'apparition de l'hyperplasie épithéliale. La région 9p21 comprend les gènes suppresseurs CDKN2A (codant pour le CDK4 et CDK6 inhibiteur du p16INK4A) et ARF (codant pour le p14, un stabilisateur de p53). La progression de l'hyperplasie vers une dysplasie est marquée par la perte de 3p21 et 17p13, le site de TP53. Le passage de la dysplasie au carcinome in situ implique la perte de 11q13, 13q21 et 14q32, alors que la perte de 6p, 8, 4q27 et 10q23 est observé dans la progression vers le carcinome invasif (figure 4) [13] [41].

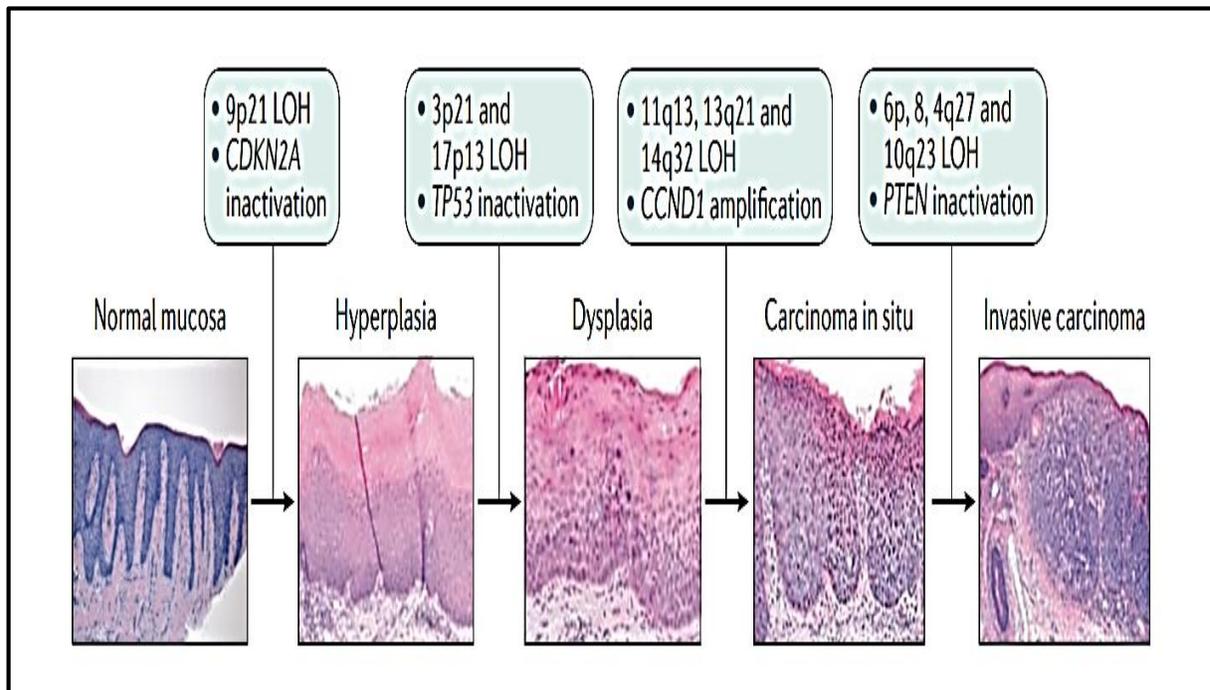


Figure 4: les altérations génomiques associées au CETC [13].

Plusieurs études ont également démontré une anomalie d'expression des protéines de signalisation cellulaire et/ou une activation des voies de signalisation dans le CETC. L'EGFR est surexprimé dans 80-90% des cas et associé à une faible survie globale. La surexpression des autres récepteurs tyrosine-kinase comme le HER2 et le MET peut exister et entraîner une résistance aux anti-EGFR [44]. Également, une surexpression du cytokine IL-6 et de ses récepteurs est associée à un pronostic défavorable [45].

2.4 Le micro-environnement tumoral

Le micro-environnement tumoral du CETC est complexe et hétérogène; c'est le résultat d'une interaction de cellules tumorales et de cellules stromales, à savoir les cellules endothéliales, fibroblastiques et immunitaires. Les cellules tumorales et fibroblastiques sécrètent les facteurs de croissance comme le VEGF qui stimulent les cellules endothéliales et l'angiogénèse. Les fibroblastes sécrètent également des cytokines, comme l'IL-6 qui a un rôle clé dans le recrutement des cellules immunitaires. Ils sont également la source des métalloprotéinases qui sont responsables de la dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire tumorale ainsi que la libération et l'activation des facteurs de croissance du stroma tumoral (FGFs, VEGF, TGF β) qui stimulent la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et l'immunosuppression [46].

L'hypoxie cellulaire intra-tumorale stimule la synthèse des facteurs d'angiogénèse et des enzymes de dégradation de la matrice extra-cellulaire et peut être responsable d'une résistance à la radiothérapie [47].

2.5 La réponse immunitaire dans le CETC

Le CETC est caractérisé généralement par un infiltrat lymphoïde intratumoral abondant (TILs). La composition et l'abondance de cet infiltrat dépendent du siège anatomique et de l'étiologie de la tumeur (tabac ou HPV). L'identification du statut immunitaire pourrait avoir un intérêt pronostique et thérapeutique. Un infiltrat inflammatoire abondant est généralement associé à un pronostic meilleur, particulièrement lorsque le nombre des cellules immunitaires anti-tumorale est élevé, à savoir les lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ et les lymphocytes NK. L'augmentation; par contre du nombre des cellules modulatrices des lymphocytes T, des PNN, des macrophages et des cellules myéloïdes immuno-supresseuses est liée à une extension

tumorale plus importante et un pronostic défavorable. Dans certains cas, en particulier dans les cancers de stade avancé, une dysrégulation de la molécule PDL1 entraîne l'atténuation de l'activité cytolytique des lymphocytes [48].

Le CETC HPV-positif est caractérisé par un TILs plus abondant que le CETC HPV négatif avec un pronostic plus favorable. La réponse immunitaire est stimulée par l'action des protéines E5, E6 et E7 sur les génomes cellulaires [49].

3. Les lésions précancéreuses :

3.1 Au niveau du nez et des cavités naso-sinusiennes:

3.1.1 Le papillome inversé naso-sinusal :

C'est une lésion superficielle de la muqueuse naso-sinusal, caractérisée par une croissance endophytique et tapissée par un épithélium malpighien et/ou de type transitionnel. L'exposition aux solvants organiques et l'infection par le virus HPV (de haut, mais surtout de faible risque cancérogène) semblent être les facteurs étiologiques les plus incriminés de cette lésion [50].

Des lésions précancéreuses, à type de dysplasie ou de carcinome in-situ, ainsi que des carcinomes invasifs peuvent être associées. La transformation maligne du papillome inversé peut se faire vers un carcinome épidermoïde kératinisant ou non kératinisant, un carcinoma muco-épidermoïde, un carcinoma verruqueux ou un carcinome indifférencié naso-sinusal [51].

3.1.2 Le papillome oncocytaire naso-sinusal

Appelé également papillome oncocytaire de type Schneiderien. C'est une lésion à croissance endo et exophytique tapissée par plusieurs couches de cellules cylindriques, oncocytaires avec présence de cellules muco-sécrétantes. Le risque de transformation maligne est estimé à 4-17% et se fait surtout vers un carcinome épidermoïde; moins fréquemment, vers un carcinoma à petites cellules ou un carcinome indifférencié naso-sinusal [50].

3.1.3 Le papillome exophytique naso-sinusal de type Schneiderien

C'est une lésion papillaire, à croissance exophytique bordée par un épithélium malpighien et/ou cylindrique, pseudostratifié et cilié dont le risque de transformation maligne est extrêmement rare [52].

3.1 Au niveau de la cavité buccale

Au niveau de la cavité buccale, les lésions précancéreuses ou à risque de transformation maligne sont nombreuses et variables tant sur le plan clinique qu’histologique. Parmi ces lésions on peut citer:

3.2.1 Les Lésions cliniques à potentiel de transformation maligne

Ces lésions cliniques sont liées à des étiologies diverses, notamment à la consommation de certaines substances cancérogènes comme le tabac, l’alcool et la noix d’arec. Les infections virales, par contre sont rarement incriminées dans l’apparition de ces lésions. D’autres sont observées dans certaines maladies génétiques comme l’anémie de Fanconi ou la dyskératose congénita (tableau 3). Le risque de transformation maligne est souvent diminué, il est lié à l’aspect; la taille et le siège de la lésion mais surtout à la présence ou l’absence d’une dysplasie d’où la nécessité d’une biopsie. Par exemple, pour une lésion de leucoplasie, le risque de transformation maligne passe de 2% à 12% en cas d’absence ou de présence de dysplasie intra-épithéliale [53] [54].

Tableau 3 : Les lésions cliniques à risque de transformation malignes de la cavité buccale [53] [54].

Erythroplasie
Erythroleucoplasie
Leucoplasie
La fibrose sous-muqueuse de la cavité buccale
La dyskératose congénita
La kératose tabagique non liée au tabac
Les lésions palatines liées au revers smoking
La candidose chronique
La lichen plan
Le lupus érythémateux discoïde
La glossite syphilitique
La kératose actinique (au niveau des lèvres)

3.2.2 La dysplasie intra- épithéliale (DIE) de la cavité buccale

La DIE constitue un spectre lésionnel, architectural et cytogénétique du à une accumulation de modifications génétiques et associé à un risque élevé de progression vers un carcinome épidermoïde. Elle inclut des anomalies de prolifération, de maturation et de différenciation des

cellules épithéliales entraînant une atrophie ou une acanthose de l'épithélium de surface. Elle est présente dans une minorité des lésions leucoplasiques, mais fréquente dans les lésions érythroplasiques et érythro-leucoplasiques [53].

En général, la DIE est divisée en trois grades de sévérité, et ceci selon des critères architecturaux et cytologiques ainsi que l'épaisseur de l'épithélium atteint par ces anomalies: dysplasie légère pour l'atteinte du tiers basal, une dysplasie modérée pour une atteinte du tiers moyen et une dysplasie sévère pour une atteinte totale de l'épithélium. Cependant une accentuation de ces anomalies devrait majorer le degré de dysplasie (Tableau 4) [55].

Tableau 4: Modifications architecturales et cytologiques dans la DIE [55].

Modifications architecturales	Modifications cytologiques
Irrégularité de l'épithélium de surface	Irrégularité de la taille des noyaux
Perte de la polarité des cellules basales	Irrégularité de la forme des noyaux
Crêtes épithéliales renflées (drop-shaped)	Irrégularité de la taille des cellules
Augmentation du nombre de mitoses	Irrégularité de la forme des cellules
Présence anormale de mitoses superficielles	Augmentation du rapport nucléocytoplasmique
Présence de cellules dyskératosiques en profondeur	Présence de mitoses atypiques
Présence de globes cornés au niveau des crêtes épithéliales	Augmentation de la taille et du nombre des nucléoles
Perte de la cohésion cellulaire	Hyperchromasie nucléaire

3.2.3 L'hyperplasie verruqueuse proliférative

C'est une lésion rare et agressive de la cavité buccale, qui touche le sujet âgé. Elle est de siège multifocal et d'évolution progressive, caractérisée par des récives multiples et un risque élevé de dégénérescence maligne. Elle se présente; cliniquement sous forme de plaques leucoplasiques d'aspect variable.

Histologiquement, la lésion initiale consiste en une hyperorthokératose plane ou verruqueuse avec ou sans dysplasie minime. La présence de dysplasie est observée surtout dans

les lésions évoluées; précédant l'apparition d'un carcinome épidermoïde conventionnel ou de type verruqueux. Le chorion est le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire disposé en bande sous épithéliale. Le Diagnostic de cette lésion nécessite une confrontation anatomo-clinique [56].

3.3 Au niveau du larynx

3.3.1 Le papillome et la papillomatose laryngée

Le papillome à cellules squameuses est la tumeur bénigne la plus fréquente du larynx, et étroitement liée au virus HPV de génotype 6 et 11.

La papillomatose respiratoire récurrente est caractérisée par de multiples papillomes contigus et localement récidivants. C'est une pathologie respiratoire rare, qui survient chez l'enfant et l'adulte jeune et représente un risque de transformation maligne en CE de 1-4% [57].

3.3.2 La dysplasie intra-épithéliale

Touche surtout l'une des cordes vocales ; moins fréquemment les deux cordes vocales. Il s'agit d'une lésion unique ou multiples, plane, exophytique ou papillaire (figure 5). Dans un but d'harmonisation des différentes classifications proposées à ce niveau, une division de la dysplasie en deux grades a été retenue: la dysplasie de haut grade et la dysplasie de bas grade (tableau 5). Le risque de progression maligne est étroitement lié au degré de dysplasie [58] [59].

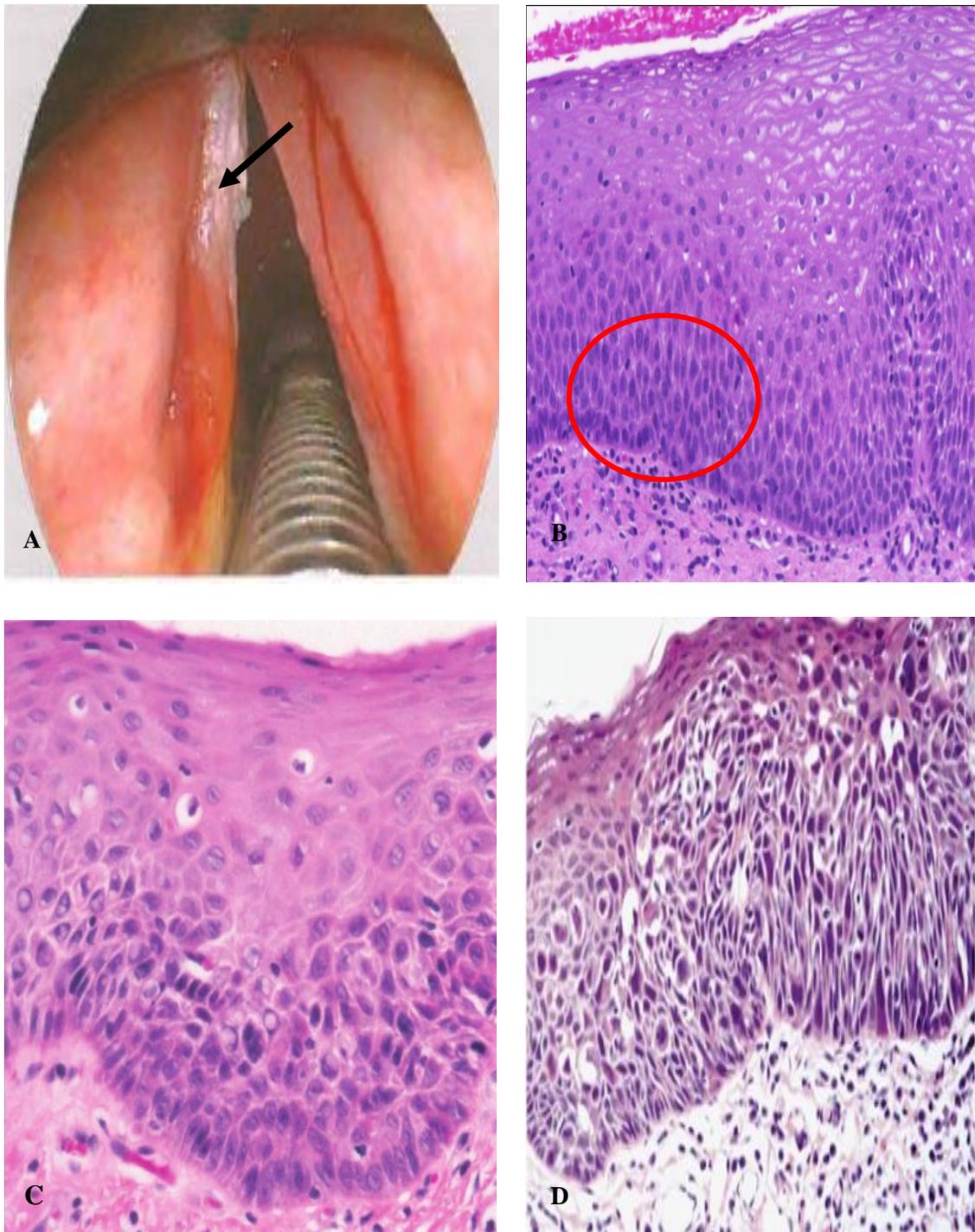


Figure 5 : Lésions de dysplasie au niveau du larynx. **A :** Lésion leucoplasique au niveau de la corde vocale gauche (flèche). **B :** Dysplasie de bas grade avec une hyperplasie des cellules parabasales (cercle). **C, D :** Aspect de métaplasie malpighienne avec dysplasie de haut grade (modérée et sévère respectivement) [60].

Tableau 5: Crières morphologiques de la dysplasie au niveau du larynx [59].

<p>Dysplasie de bas grade (correspond à la catégorie précédente de dysplasie légère) : faible potentiel de malignité; un spectre de changements morphologiques allant de l'hyperplasie squameuse à une augmentation du nombre des cellules basales et parabasales occupant jusqu'à la moitié inférieure de l'épithélium, tandis que la moitié supérieure conserve la maturation</p>	
<p>Critères architecturaux</p>	<p>La stratification est préservée : transition des cellules basales ou basale/parabasale avec une orientation perpendiculaire à la membrane basale et une orientation orizontale au niveau de la partie supérieure. La couche épineuse peut être augmentée sur toute l'épaisseur de l'épithélium.</p>
<p>Critères cytologiques</p>	<p>Atypies cellulaires minimales: Cellules parabasales à cytoplasme légèrement hypertrophié par rapport aux cellules basales, noyaux à chromatine uniformément répartie, pas de ponts intercellulaires. Rares mitoses régulières dans ou près de la couche basale. Peu de cellules dyskératosiques présentes.</p>
<p>Dysplasie de haut grade (englobe les catégories précédentes de dysplasie modérée, dysplasie sévère et carcinome in situ) : Une lésion précancéreuse ; un spectre de changements comprenant des cellules épithéliales immatures occupant au moins la moitié inférieure et peut toucher toute l'épaisseur de l'épithélium</p>	
<p>Critères architecturaux</p>	<p>Maturation anormale, des degrés variables de désorganisation et de perte de polarité occupant généralement de la moitié à la totalité de l'épaisseur épithéliale. Les cellules sont de type épineux et basal. Crêtes épithéliales irrégulières, avec une membrane basale intacte. Pas d'altérations du stroma.</p>
<p>Critères cytologiques</p>	<p>Atypies cyto- nucléaires sévères et évidentes : variation de taille et de forme, variation marquée de l'intensité de la coloration avec une hyperchromasie, augmentation du nombre et de la taille des nucléoles, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, augmentation des mitoses au niveau ou au-dessus du niveau suprabasal, avec ou sans formes atypiques. Les cellules dyskératosiques et apoptotiques sont fréquentes sur toute l'épaisseur.</p>

4 Diagnostic clinique et para-clinique du CETC

La présentation clinique du CETC dépend du siège de la tumeur et de son étiologie.

4.1 Au niveau des cavités naso-sinusiennes

Le tractus naso-sinusien est le site le moins touché par le CETC. Le facteur de risque le plus incriminé reste essentiellement le tabac surtout pour le carcinome épidermoïde kératinisant (CEK). L'exposition professionnelle à certaines substances comme la poussière du bois ou du cuir a été également décrite. Le virus HPV se voit surtout dans le carcinome épidermoïde non kératinisant (CENK). L'atteinte la plus fréquente est celle des cavités nasales, suivies par les sinus maxillaires [61].

Les signes cliniques sont non spécifiques: une obstruction nasale, des épistaxis et des rinorrhée. L'aspect radiologique n'est pas vraiment spécifique, la TDM est généralement le premier examen à demander afin d'évaluer l'extension et l'effet de masse de la tumeur. L'IRM est le meilleur examen pour évaluer le degré d'épaississement de la muqueuse [62].

4.2 Au niveau du nasopharynx

La plus part des patients se présentent à un stade avancé avec souvent une métastase ganglionnaire cervicale, associée à des signes cliniques liés à la localisation nasopharyngée de la tumeur: des épistaxis, une obstruction nasale, un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache et des otites. L'extension à la base du crâne est responsable d'une atteinte du cinquième et du sixième nerf crâniens, avec l'apparition d'une diplopie, des céphalées, des douleurs et des paresthésies faciales. Le ganglione jugulo-digastrique est le premier ganglion palpable à la découverte de la maladie, les métastase à distances se font; par ordre décroissant, vers l'os, le poumon, le foie et les ganglions à distance.

Les examens radiologiques, surtout la TDM permettent la découverte de la tumeur, l'évaluation de l'infiltrat tumorale et son extension surtout à la base du crâne et la détection des récives [63].

La detection du virus EBV: peut se faire par:

- **La sérologie EBV:** dans les pays endémiques, la demande d'une sérologie virale à l'EBV est justifiée devant un des symptômes sus-cités. Elle est positive chez la plus part des malades qui présentent un CENK. Le moyen diagnostique le plus utilisé est la détection des anticorps (AC) de type IgA contre la capsid virale ou les anticorps IgA/IgG anti-virale. Un autre moyen; est la détection de l'ADN et l'ARN viral dont la sensibilité atteint 96% [64].
- **Sur coupes histologiques,** le meilleur moyen de détection du virus EBV reste l'hybridation in-situ par sonde de type Epstein Barr encoded small RNAs (EBER) qui peut être effectuée même sur les métastases ganglionnaire afin de confirmer une origine naso-pharyngée d'un carcinome peu différencié. La recherche virale par un marquage immuno-histochimique à LMP1 est inefficace et manque de sensibilité, ainsi que par la PCR qui est peu spécifique [5].

4.3 Au niveau de la cavité buccale

La cavité buccale englobe la muqueuse des lèvres et de la cavité buccale, la langue mobile, les arcades alvéolaires, le palais dur, et les trigones rétro-molaires. Le diagnostic d'un CE repose sur une inspection et une palpation de la lésion suivies d'une biopsie [65].

Classiquement, il peut se révéler par une lésion leucoplasique ou érythroplasique ou une masse à surface ulcérée. Une ulcération d'évolution lente est le signe le plus évocateur de la malignité, ainsi que la présence d'une induration à la palpation. Le CE de la lèvre inférieure se présente typiquement par une lésion croûteuse ou une chéilite actinique [66].

4.4 Au niveau de l'oropharynx

Les tumeurs de l'oropharynx comprenant la base de la langue, le palais mou, les amygdales palatins sont typiquement découverts à un stade avancé. Ces tumeurs qui faisaient partie de celles de la cavité buccale constituent désormais une entité clinique et anatomopathologique distincte dans les classifications OMS 2017 et 2022.

4.4.1 Le carcinome épidermoïde HPV-positif

Dans plus de 90% des cas, le CE de l'oropharynx est lié au virus HPV. L'anneau de Waldeyer qui est de structure histologique particulière, permettant la circulation des

lymphocytes à travers sa membrane basale, cette dernière est de caractère discontinu d'où la possibilité du développement de métastases à distance sans avoir une brèche au niveau de la membrane basale. Par conséquent, le concept de carcinome in-situ n'est pas applicable pour le CE lié à l'HPV de l'oropharynx [13].

Le siège de survenue de prédilection est la base de la langue et les amygdales palatins. Il se révèle, généralement ; par une petite masse tumorale qui peut s'associer à une lymphadénopathie cervicale, surtout jugulaire (secteurs II et III) et souvent kystisée. La découverte d'une adénopathie isolée peut être le signe révélateur dans plus de 50% des cas [9].

Le profil clinicopathologique caractéristiques des tumeurs HPV positives comprend: le sexe masculine, âge plus jeune, statut socio-économique élevé, consommation de marijuana, consommation minimale de tabac et/ou d'alcool, rapports sexuels oro-génitaux, Partenaires sexuels multiples, co-infection par le VIH, Stade T précoce et stade ganglionnaire avancé avec des ganglions kystiques [67].

4.4.2 Le CE HPV-négatif

Siège surtout au niveau du palais mou, les symptômes révélateurs sont surtout des signes fonctionnels à type de dysphagie, odynophagie ou otalgies ou une masse cervicale.

Pour une bonne exploration radiologique ; une combinaison d'un scanner et d'une IRM reste le meilleur moyen pour détecter la tumeur et son extension surtout vers les structures osseuses [68].

4.5 Au niveau du larynx et l'hypopharynx

Le CE du larynx et l'hypopharynx est le deuxième cancer respiratoire après le cancer pulmonaire. Il touche surtout les sujets âgés de sexe masculin, et il est lié surtout au tabac et à la consommation d'alcool. Le rôle du virus HPV n'a été démontré que dans 4-15% des cas [69].

Pour le CE du larynx, il existe une nette différence géographique par rapport à la localisation de la tumeur. Concernant l'hypopharynx, la tumeur siège surtout au niveau des sinus piriformes [70].

Au stade de début, la tumeur peut provoquer un enrouement et des modifications intermittentes de la voix. Les tumeurs évoluées et de grande taille provoquent ; le plus souvent une dysphonie ou même une obstruction des voies aériennes nécessitant une trachéotomie [69].

La laryngoscopie indirecte permet un examen clinique du larynx, la laryngoscopie directe est beaucoup plus complexe et permet ; sous anesthésie générale de réaliser des actes chirurgicaux et des biopsies. La TDM reste l'examen radiologique du choix pour l'étude du larynx, qui est demandée pour apprécier l'extension de la tumeur [71].

5 Etude anatomo-pathologique du CETC

Les entités anatomo-pathologiques seront abordées selon leurs fréquences de survenue au niveau des différentes localisations.

5.1 Au niveau des cavités naso-sinusiennes

Cinq (05) variantes histologiques sont décrites à ce niveau. Leur aspect macroscopique est celui d'une lésion endophytique, exophytique ou polypoïde avec un degré variable d'ulcération, de nécrose ou d'hémorragie.

5.1.1 Le carcinome épidermoïde kératinisé

- **Aspect cytologique :** le prélèvement cytologique est ; généralement effectué sur un ganglion métastatique. Il révèle des amas et des placards de cellules malignes avec des foyers de kératinisation intra et extra-cellulaires [72].
- **Aspect histologique :** l'aspect est celui d'un carcinome épidermoïde conventionnel bien, moyennement ou peu différencié avec des foyers de kératinisation et un stroma tumoral souvent desmoplasique [72].

5.1.2 Le carcinome épidermoïde non kératinisé

Appelé également le carcinoma Schneiderien, le carcinoma à cellules transitionnelles et le carcinoma à cellules cylindriques. Il représente 10-27% des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

- **Aspect cytologique :** les aspirations cytologiques ramènent des amas de cellules basaloides malignes avec des cellules inflammatoire et éventuellement de la nécrose.

- **Aspect histologique :** la tumeur est faite d'amas ou de cordons anastomosés de cellules basaloides refoulant le stroma tumoral qui est peu ou non desmoplasique. La tumeur peut prendre un aspect adénoïde- kystique like avec des amas cribriiformes creusés d'espaces kystiques pseudo-cylindromateux ou un aspect papillaire rappelant le carcinome transitionnel. Les cellules tumorales peuvent présenter une certaine polarité: les cellules basales prennent parfois un aspect palissadique alors que les cellules superficielles sont généralement aplaties. Quelques cellules mucineuses peuvent exister.

Le degré des atypies cyto-nucléaires est variable mais les mitoses sont nombreuses et la nécrose est fréquente. Le rôle du grading tumorale n'a pas été démontré.

- **Immunohistochimie :** le CENK est positif pour les cytokératines (CK) de haut poids moléculaire (comme le CK5/6) le P63 et le P40. Il exprime également un marquage nucléaire pour le SMARCB1 (INI1) et il est négatif pour les marqueurs neuro-endocrines, le PS100 et le NUT1.
- **Diagnostic différentiel :** le diagnostic différentiel se pose avec le papillome naso-sinusien en transformation maligne, le carcinome indifférencié naso-sinusien, le carcinome neuro-endocrine et le carcinoma adénoïde kystique. Un carcinome de type NUT devrait être éliminé [72] [73].

5.1.3 Le carcinome épidermoïde à cellules fusiformes(le carcinome sarcomatoïde)

C'est une variante rare au niveau du tractus naso-sinusien, et représente moins de 5% du carcinome épidermoïde à ce niveau.

- **Aspects cytologiques et histologiques :** c'est une tumeur qui est faite de cellules fusiformes et/ou pléomorphes, l'aspect est similaire aux tumeurs de localisations laryngées [72].

5.1.4 Le Carcinome lympho-épithélial

C'est une variante histologique très rare, liée dans plus de 90% au virus EBV. Il touche les cavités nasales plus que les sinus para-nasaux, une extension d'une tumeur d'origine naso-pharyngée doit être éliminée.

- **Aspect cytologique et histologique** : L'aspect est celui du carcinome non kératinisé nasopharyngé, de type indifférencié.
- **Etude immuno-histochimique** : les cellules tumorales sont positives pour le CK 5/6, le P63 et Le P40. La recherche du virus EBV, par hybridation in-situ est souvent positive.
- **Diagnostic différentiel** : peut se poser avec le lymphome et le mélanome, mais surtout avec le carcinome indifférencié naso-sinusien ; ce dernier ne présente pas une architecture syncytiale, et il est négatif pour le CK5/6, ainsi que pour la recherche d'EBV. Le marquage par le P63 est focal ou absent [73].

5.2 Au niveau du nasopharynx:

Trois types histologiques essentiels peuvent exister: le CEK, le CENK et le CE de type basaloïde.

5.2.1 Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique est commun des différents types histologiques, il peut s'agir d'une petite masse ou surélévation à surface lisse ou ulcérée de la muqueuse naso-pharyngée ou une tumeur à caractère d'emblée infiltrant. Dans certains cas, il n'existe aucune lésion macroscopiquement évidente.

5.1.3 Aspect cytologique

L'aspect du CEK et le CENK est similaire à celui des autres localisations. Les aspirations ganglionnaires montrent souvent des amas de grandes cellules irrégulières aux noyaux vésiculeux munis de nucléoles proéminents. Les cellules tumorales sont souvent disposées dans un fond riche en lymphocytes et plasmocytes avec présence de noyaux nus.

5.2.3 Aspects histologiques

- **Le KENK** : divisé histologiquement en forme bien différenciée et en forme indifférenciée sans impact clinique ou pronostique. Caractérisé par une diversité architecturale, il peut édifier des plages, des amas solides, des nids irréguliers ou des travées de cellules malignes, intimement mêlées à des lymphocytes et des plasmocytes.

- ✓ **Le CENK de type indifférencié** : c'est le type le plus fréquent, caractérisé par une architecture syncytiale et des cellules de grande taille aux gros noyaux ; ces derniers sont tantôt vésiculeux aux nucléoles proéminents ; tantôt basophiles à chromatine plus denses. Les cellules tumorales peuvent avoir un aspect fusiforme avec une architecture fasciculée.
- ✓ **Le CENK de type bien différencié** : caractérisé par un aspect pluristratifié, pavimenteux ou plexiforme des cellules tumorales qui sont de taille plus petite que le type indifférencié. Une discrète kératinisation peut être objectivée.

L'abondance de l'infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire est variable, un infiltrat abondant aux polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou même un granulome épithélioïde peuvent exister. Le stroma tumoral est rarement de type desmoplastique. Des dépôts amyloïdes intra ou extra-cellulaires sont décrites. Une architecture papillaire ainsi qu'une morphologie claire des cellules tumorales sont possibles.

➤ **Le carcinoma épidermoïde kératinisé**

D'aspect identique à celui des autres localisations avec un stroma souvent de type desmoplastique. Le CEK peut apparaître de novo ou secondairement suite à une radiothérapie.

➤ **Le carcinome épidermoïde à cellules basales**

Fait de cellules basaloides qui prennent une architecture souvent festonnée avec présence de foyers de kératinisation. Il peut être lié à une infection par l'EBV surtout dans les zones endémiques [5] [73] [74].

5.3 Au niveau de la cavité buccale

Le CE représente plus de 90% des tumeurs de la cavité buccale. Pratiquement, il est souvent bien ou moyennement différencié, les formes peu différenciées sont moins fréquentes, toutes les variantes histologiques décrites au niveau de la tête et du cou peuvent exister à ce niveau [75].

5.3.1 Aspect macroscopique

La tumeur est généralement ferme et infiltrante ; la tranche de section est d'aspect charnu et de couleur beige ou blanchâtre [65].

5.3.2 Aspect cytologique : l'aspect est similaire aux autres localisations.

5.3.3 Aspect histologique

L'architecture est faite de plages et d'amas cellulaires pour les formes bien différenciées, des travées et des cellules isolées infiltrantes pour les formes peu différenciées avec une fréquence plus élevée d'invasion vasculaire et péri-nerveuse. Ces dernières nécessitent un recours à l'immunohistochimie. Le stroma tumoral est fréquemment de type desmoplastique et inflammatoire [66].

Les types histologiques qui peuvent apparaître à ce niveau sont plus rares :

- **Le crcinome épidermoïde de type basaloïde :** un carcinome de haut grade et fréquemment métastatique.
- **Le carcinome épidermoïde à cellules fusiformes :** de plus mauvais pronostic que le carcinome conventionnel, il est surtout d'origine post-radique.
- **La carcinoma adéno-squameux :** une forme agressive et très métastatique, de plus mauvais pronostic que le CE conventionnel.
- **Le carcinome cuniculatum :** une forme bien différenciée du CE, localement agressive mais rarement métastatique.
- **Le carcinome verruqueux :** de croissance exophytique et non métastatique, caractérisée par des atypies cyto-nucléaires minimales ou absentes. Il peut évoluer vers un carcinome infiltrant conventionnel.
- **Le carcinome lympho-épithélial :** rare, souvent découvert au stade de métastase ganglionnaire. Il n'est pas toujours associé à une infection par l'EBV.
- **Le CE de type papillaire :** kératinisant ou non kératinisant, siège parfois au niveau de la gencive et il est de meilleur pronostic que le CE conventionnel
- **Le CE acantholytique :** apparaît surtout au niveau des lèvres, il est de mauvais pronostic [65] [66] [73]

5.4 Au niveau de l'oropharynx

5.4.1 Le CE HPV-négatif

Le CE HPV-négatif de l'oro-pharynx présente les mêmes aspects macroscopiques, cytologiques et histologiques que les autres localisations (différenciation squameuse,

kératinisation, stroma desmoplastique et dysplasie de l'épithélium de surface avec un système de grading identique [13].

5.4.2 Le CE HPV- Positif

- **Aspect macroscopique :** la tumeur est souvent de petite taille et inapparente à l'inspection, les ganglions métastatiques sont souvent kystiques.
- **Aspect cytologique :** Les aspirations des ganglions métastatiques peuvent être le premier moyen d'investigation pour le CE oropharyngé HPV- positif. Généralement, les étalements sont cellulaires, comportant des plages et des amas de cellules tumorales de petite taille munies de noyaux ovoïdes ou fusiformes, hyperchromatiques et chevauchés. La présence de kératinisation ou de cellules dyskératosiques est rare. Le fond est riche en éléments inflammatoires lympho-plasmocytaires. Ce matériel cellulaire peut faire l'objet d'un examen immunohistochimique par la P16 à la recherche du virus HPV [5].
- **Aspect histologique :** la tumeur est constituée de lobules et de nids, centrés parfois de nécrose et disposés dans un stroma lymphoïde. Elle est faite de cellules dont le rapport nucléo-cytoplasmique, l'activité mitotique et apoptotiques sont élevés. La kératinisation est minime ou absente, ainsi que la dysplasie de l'épithélium de surface. Cependant, il est inapproprié d'éliminer la liaison avec une infection à HPV Pour tous le CEK, surtout dans les autres localisations de la tête et du cou. La kératinisation pourrait être abondante chez les patients qui ont subi un traitement préalable. Aucun système de grading n'est applicable [9]. Autres variantes histologiques liées à HPV sont décrites et sont de pronostic identique: le CE papillaire, adéno-squameux, lympho-épithélial like, sarcomatoïde, à petites cellules et basaloïde [72].

5.5 Au niveau du larynx et l'hypopharynx

5.5.1 Aspect macroscopique

Le CE du larynx ou de l'hypopharynx peut se présenter sous forme d'une masse exophytique, une lésion plane ou nodulaire. Parfois, il est d'aspect polypoïde, papillaire ou endophytique au centre ulcéré.

5.5.2 Aspect cytologique : l'aspect est identique aux autres localisations.

5.5.3 Aspect histologique:

Plusieurs variantes histologiques sont notées à ce niveau.

- **La CE conventionnelle:** reconnu par la différentiation squameuse et les signes d'invasion. Ces derniers sont représentés essentiellement par l'interruption de la membrane basale et l'apparition d'un stroma réaction desmoplasique. La tumeur est gradée en une tumeur bien, moyennement ou peu différenciée [76].
- **Le CE de type verruqueux (CV) :** une variante rare et bien différenciée du CE qui est caractérisée par l'absence des atypies cytonucléaires, la croissance lente, l'invasion locale et l'absence de métastases.

Le larynx constitue la deuxième localisation de survenue après la cavité buccale et touche surtout les cordes vocales. Il est constitué d'une ou plusieurs couches de cellules basales surmontées de cellules squameuses. Une importante kératose superficielle est constante, les mitoses sont rares et confiées à la couche basale avec absence de mitoses atypiques. La présence de micro-abcès intra-épithéliaux est fréquente, due à une candidose associée. L'invasion se fait par des invaginations aux bords bien limités qui refoulent le stroma tumoral.

Le diagnostic du CV nécessite une confrontation anatomo-clinique afin d'éliminer certains diagnostics différentiels: une hyperplasie épithéliale, le papillome à cellules squameuses, le CE conventionnel, le CE papillaire et le CE hybride (association d'un CV et CE conventionnel invasif) [77].

- **Le carcinome à cellules basales :** une tumeur de mauvais pronostic, qui siège surtout au niveau de l'étage supra-glottique. Elle est faite d'une composante de type conventionnel et une composante à cellules basales qui s'agencent en amas arrondis et bien limités avec un aspect palissadique en périphérie. Ces amas sont étroitement agencés, prenant l'aspect d'un puzzle et séparés d'un stroma hyalinisé qui est caractéristique. La présence d'une comédo-nécrose est fréquente, des structures pseudo-glandulaires avec des dépôts mucoïdes sont décrits. La composante conventionnel peut se présenter sous forme de foyers de kératinisation, d'une dysplasie intra-épithéliale ou un CE conventionnel [72].

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec le carcinome adénoïde kystique des glandes salivaires et le carcinome neuro-endocrine à petites cellules, nécessitant une étude immuno-histochimique pour confirmer la différenciation épidermoïde de la tumeur [73].

- **Le CE papillaire:** une variante de meilleur pronostic que le CE conventionnel, caractérisée par des structures papillaires faites d'un axe conjonctivo-vasculaire étroits, surmontés de cellules épithéliales dysplasiques ou des cellules basaloides immatures avec une maturation minimale ou absente. Une liaison avec le virus HPV a été établie, pour cette variante chez certaines maladies. L'invasion du chorion est souvent difficile à objectiver mais elle est fortement suggérée par le pouvoir métastatique de la tumeur [78].
- **Le CE à cellules fusiformes (carcinome sarcomatoïde ou carcinosarcome):** tumeur rare au niveau du larynx où il siège surtout au niveau de la glotte. Il n'est presque jamais lié au virus HPV.

La tumeur présente généralement un aspect exophytique et souvent ulcéré; avec présence parfois d'une dysplasie intra-épithéliale. Les cellules tumorales sont d'aspect fusiforme ou pléomorphe; présentant parfois une composante mésenchymateuse hétérologue de nature osseuse, cartilagineuse ou musculaire. Des zones fibreuses, parfois hyalinisées et de densité cellulaire modérée peuvent être décrites, rappelant une lésion fibroblastique réactionnelle ou un tissu de granulation.

Le diagnostic d'un CE à cellules fusiformes est basé sur la présence d'une dysplasie intra-épithéliale et surtout sur l'étude immuno-histochimique, afin de pouvoir éliminer un sarcome à cellules fusiformes qui reste rare au niveau de larynx et l'hypopharynx [38] [79].

- **Le carcinome adéno-squameux:** une tumeur rare et de plus mauvais pronostic que le CE conventionnel, faite d'une double composante glandulaire et épidermoïde. Le larynx est le siège le plus touché par cette entité au niveau de la tête et le cou, et généralement non associé à l'HPV.

Les deux composantes glandulaire et épidermoïde sont bien séparées l'une de l'autre. La composante adénocarcinoïde est faite d'amas cribriformes ou de structures tubulo-glandulaires qui sont situés généralement dans la partie profonde de la tumeur. Les métastases peuvent comporter une seule composante.

L'examen immuno-histochimique montre une expression du P63 par la composante épidermoïde, ACE; les cytokératines (CK) de bas poids moléculaire et le CK7 par la composante adénocarcinomeuse, les CK de haut poids moléculaire pour les deux composantes. Le CK20 est habituellement négatif.

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec le carcinome muco-épidermoïde, le carcinome adénoïde kystique, et le CE conventionnel infiltrant les glandes séro-mucineuses. Egalement avec des lésions bénignes comme la sialométaplasie nécrosante qui est rare au niveau du larynx [38][73].

- **Le Carcinome lympho-épithélial:** une tumeur rare au niveau du larynx et l'hypopharynx, de morphologie similaire au CENK nasopharyngé de type indifférencié (UCNT). Il touche surtout les sujets de la race blanche, et lié surtout au tabac et la consommation d'alcool. L'association avec l'infection à l'EBV est décrite mais moins importante que celle du nasopharynx [38].

6 Les méthodes de détection du virus HPV

La standardisation des méthodes de détection du virus HPV serait très utile dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique du CE HPV- positif, notamment de l'oropharynx. Plusieurs méthodes sont valables pour détecter le virus HPV: l'immunohistochimie par la P16, HPV DNA hybridation in-situ, E6/E7 HPV RNA hybridation in-situ, HPV DNA PCR et E6/E7 HPV RT-PCR. La combinaison des différentes méthodes améliore certainement la sensibilité de détection du virus mais pourrait également conduire à l'obtention de résultats discordants, sans oublier le coût élevé de ces examens [80].

Actuellement, le College of American pathologists (CAP) et l' American Society of Clinical Oncology (ASCO) indiquent qu'un examen immunohistochimique à la P16 est recommandé et adéquat à la recherche d'une infection HPV au niveau de l'oropharynx ou des métastases ganglionnaires d'un CE. Des techniques de détection de l'ADN ou ARNm viraux pourraient être également envisagés pour les cas discordants [81].

En début de l'année 2018, le CAP a publié les recommandations concernant l'application, l'interprétation et le rapport du testing du virus HPV pour le CE de la tête et du cou.

L'identification du statut HPV est, désormais recommandé pour tous les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx quelque soit la morphologie ou le siège de la tumeur. Cette recherche n'est pas un examen de routine pour les autres localisations au niveau de la tête et du cou [9].

6.1 L'immunohistochimie par la P16

L'immunohistochimie par la P16 est l'examen le plus utilisé dans les laboratoires à la recherche d'une infection HPV. Il est efficace et peut être effectué sur des blocs de paraffine ou des cytoblocs. Les résultats sont facilement interprétables par le score KAPPA. Le consensus du CAP de 2018 favorise ce test pour atteindre cet objectif, surtout au niveau de l'oropharynx [82].

6.1.1 Interprétation de l'immunohistochimie par la P16

Dans la majorité des cas ; le CE HPV-positif de l'oropharynx montre un marquage intense, diffus et confluent, de siège nucléaire et cytoplasmique des cellules tumorales. Le CAP et American Joint Commission on Cancer (AJCC) recommande un seuil de 70% de cellules tumorales marquées avec une intensité élevée ou modérée pour parler d'un résultat positif [9] [83]. Pour les blocs cytologiques, le seuil est de 10-15% [9] [84].

Un marquage cytoplasmique isolée est considéré comme négatif, le marquage de quelques cellules isolées est considérée comme non spécifique [84][85].

Cinq différents modes de marquage ont été récemment étudiés: marquage intense (nucléaire et cytoplasmique qui est plus fréquent au niveau de l'oropharynx et le seul à considérer comme positif), le marquage marginal intéressant uniquement les bords de la tumeur et observé surtout au niveau de la cavité buccale, le mode mosaïque qui est un marquage discontinue, le mode nucléaire qui se voient dans différentes localisations comme le CE cutané de la tête et du cou, surtout pour les formes non liée à l'HPV et le mode absent [9].

6.1.2 L'expression de P16 dans les tumeurs malignes non liées à l'HPV

La mutation du gène Rb ainsi que d'autres anomalies moléculaires intervenant dans la régulation du cycle cellulaire peut entraîner une surexpression de la P16 comme c'est le cas du carcinome épidermoïde cutané, le carcinome adénoïde kystique, le carcinome neuro-endocrine et le mélanome. Un marquage intense et diffus, nucléaire et cytoplasmique peut être observé

approximativement dans 10-20% des tumeurs de la cavité buccale, alors que la présence du virus HPV n'est confirmée que dans 5% des cas [9].

Les carcinomes neuro-endocrines à grandes et à petites cellules; qui sont de pronostic péjoratif peuvent apparaître au niveau de l'oropharynx et s'associer au virus HPV, présentant un marquage intense au P16. Ils peuvent également poser un problème de diagnostic différentiel avec le CE d'où l'intérêt d'un marquage immuno-histochimique par les marqueurs neuro-endocrines et épidermoïdes pour poser le diagnostic et non pas par la P16 [86].

Une positivité de la P16 a été rapportée dans 20-30% des carcinomes épidermoïdes cutanés de la tête et du cou, qui est due aux radiations aux ultraviolets et non pas à une infection par l'HPV. Une métastase ganglionnaire cervicale ou intra-parotidienne révélatrice d'un CE cutané peut porter confusion et induire à l'erreur si le marquage à la P16 est positif [87].

La P16 est également positive dans presque 50% des kystes branchiaux, cependant, il est rarement intense et confluent. Vu le nombre des diagnostics différentiels et les difficultés diagnostiques, une détermination bimodale du statut HPV s'impose; utilisant à la fois l'immuno-histochimie et la recherche de l'ADN ou l'ARNm viraux [9].

6.2 L'hybridation in-situ

HIS a l'avantage d'une détection directe de l'ADN ou l'ARN viral dans les tissus et peut être pratiquée sur des tissus inclus en paraffine [80].

6.2.1 HIS pour l'ADN viral

En cas de présence du virus HPV, le résultat consiste en un marquage ponctuel et discret, de siège nucléaire reflétant l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire. Un marquage nucléaire diffus (de toute la surface nucléaire) correspond à un HPV episomal (extrachromosomal ou Bystander) [88].

C'est une technique très difficile et coûteuse avec un risque élevé de marquage artéfactuel, focal ou non spécifique. HIS est donc un examen d'une sensibilité diminuée, cette dernière varie selon le niveau d'expression des oncoprotéines E6 et E7 [80][82].

L'utilisation d'une sonde spécifique à chaque génotype d'HPV ou un cocktail de sondes est recommandée, vu que plus de 10% du CE de l'oropharynx sont dus à un génotype autre que le HPV16 [89].

6.2.2 HIS pour l'ARNm viral

HIS pour E6/E7 ARNm est un examen fiable, sensible et spécifique pour la détection du virus HPV dans le CE de l'oropharynx. C'est un examen reproductible et facile à interpréter [88].

Un marquage ponctuel cytoplasmique et/ ou nucléaire est en faveur de la présence du virus HPV actif, il se fait à l'aide d'un cocktail de sondes pour le E6/E7 ARNm des génotypes de haut risque. HIS pour l'ARN viral est un examen qui est aussi sensible que l'IHC par la P16 avec une excellente concordance et une sensibilité meilleure que l'HIS pour l'ADN viral. Elle a également démontré une variabilité inter-observateur diminuée et une corrélation avec la survie globale plus élevée que l'HIS pour L'ADN viral [90]. Son inconvénient majeur reste le coût très élevé de l'examen [80].

6.3 Polymerase chain reaction (PCR)

La PCR est une technique très sensible et peut détecter même un petit nombre de copies d'ADN viral. Elle est basée sur l'amplification de séquences d'ADN (habituellement du gène L1). la sensibilité et la spécificité de la PCR atteignent 98% et 84% respectivement [91].

Cette technique nécessite une bonne qualité d'ADN, ce dernier doit être bien préservé et sera mieux recherché sur des prélèvements frais ou congelés mais peut être pratiquée également sur les blocs de paraffine.

Le caractère hautement sensible de la technique PCR est associé à un risque de faux positifs lié à l'amplification de séquences d'ADN viral issues de tissus non tumoraux ou la détection d'un nombre très diminué de copies virales qui est de pouvoir oncogénique non significatif. Ses inconvénients majeurs sont l'absence d'information sur la transcription virale et le risque élevé de contamination intrinsèque ou extrinsèque [80] [92].

La PCR peut être réalisée par la méthode reverse transcriptase pour l'amplification de L'ARNm (E6/E7 ARNm RT PCR). Cette dernière est considérée comme étant le gold standard

pour la recherche du virus HPV actif, mais qui reste coûteuse et ne peut être effectuée sur des blocs de paraffine [9].

6.4 Technique d'hybridation Southern blot

L'hybridation Southern blot représente la technique de référence pour l'analyse génomique de l'HPV. La détection peut se faire de plusieurs façons, cette technique permet la détection d'une séquence ADN/ARN spécifique et de détermination de l'identité génétique ainsi que l'abondance, par contre elle est coûteuse en matière de réactifs, d'efforts et de temps par rapport aux autres techniques sans atteindre leurs sensibilités [93].

6.5 Séquençage haut débit

Cliniquement c'est la méthodologie la plus authentifiée pour l'identification et la caractérisation des papillomavirus. Ces techniques sont abrégées en trois générations dont la première étant le séquençage de Sanger, la deuxième NGS (Next generation sequencing) et plus récemment la troisième avec le TGS (Third- generation sequencing) [94].

Durant presque 40 ans le séquençage de l'ADN par terminaison de chaîne communément appelé le séquençage de Sanger a été l'approche de séquençage la plus abondante ; mais malgré sa fureur, cette technique de séquençage de première génération a souffert à divers inconvénients tels l'effort, le temps et l'argent pour résoudre des analyses génomiques virales d'énormes tailles de population, d'un taux élevé de mutations et d'un remplacement très rapide des populations virales. Ce qui a nécessité le recours vers des méthodes plus avancées [95].

Au cours de la dernière décennie, grâce à la disponibilité de technologies de diagnostic à l'échelle du génome et aux progrès de la NGS l'aspect clinique du diagnostic des maladies, en particulier du cancer, a été révolutionné par une baisse remarquable des coûts de séquençage de panels de gènes personnalisés ou standardisés, de l'exome et du génome entier ce qui a dévoilé des variations génomiques et des « empreintes digitales » pertinentes spécifiques au cancer [94].

6.6 Algorithme pour la détection du virus HPV dans le CETC

Cet algorithme est basé sur les recommandations du Consensus de 2018 de CAP, qui s'appliquent aussi bien sur une métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde de primitif inconnu que sur un prélèvement tissulaire d'un CETC [9].

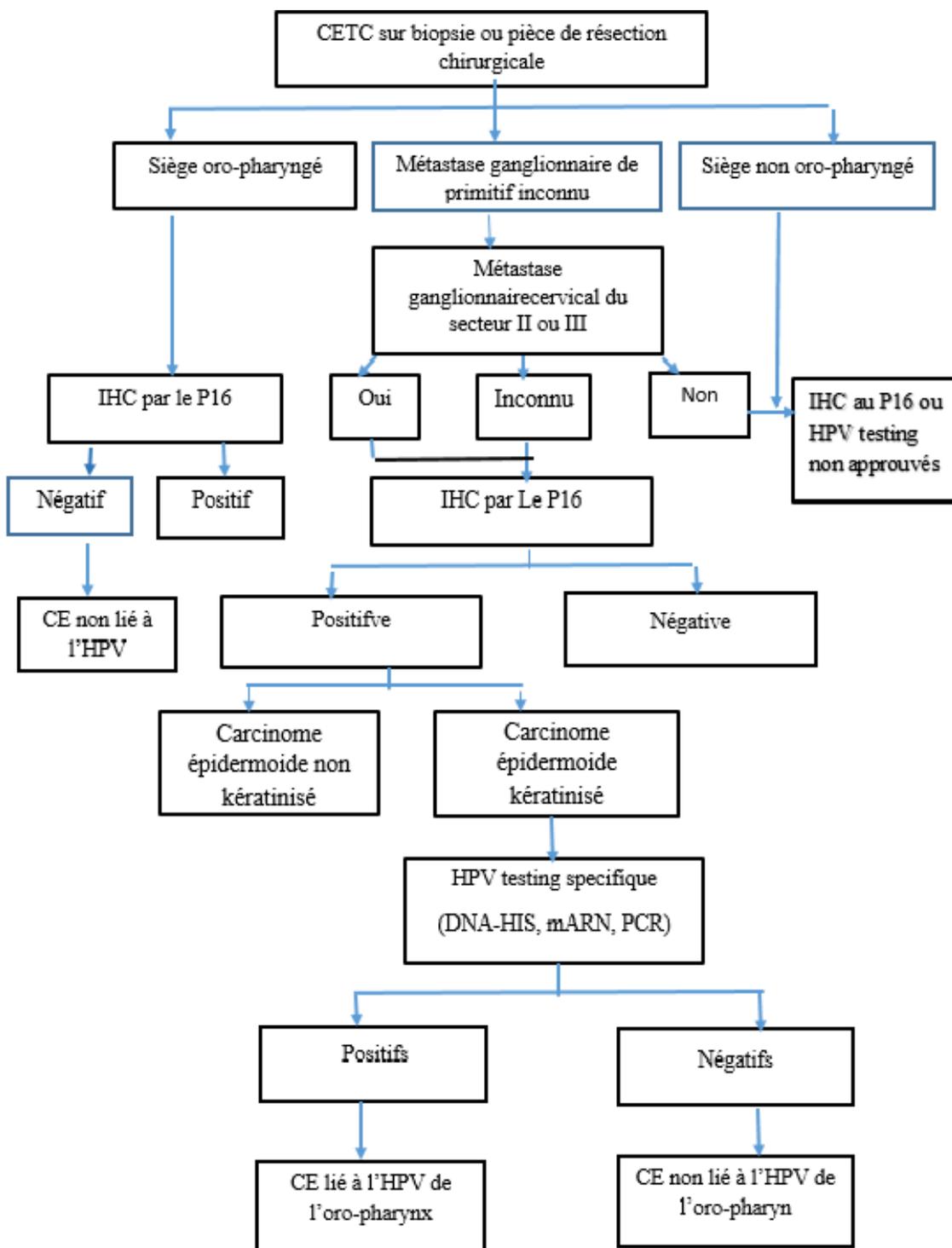


Figure 6: Algorithme pour le testing HPV sur un prélèvement tissulaire au niveau de la tête et du cou ou une métastase ganglionnaire cervicale de primitif inconnu [9].

7. Facteurs pronostiques du CETC

Plusieurs facteurs cliniques, histologiques et bio-moléculaires sont actuellement reconnus pour l'évaluation pronostique des patients atteints du CETC.

7.1 Les facteurs cliniques

7.1.1 Le stade Clinique

Demeure, de loin le premier facteur prédictif de la survie. Le degré d'invasion et l'existence de métastases loco-régionales ou à distance sont des facteurs pronostiques indépendants l'un de l'autre [96].

La 8ème version de la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (l'UICC) des cancers a apporté de nombreux changements dans la sphère ORL. Trois nouvelles classifications ont été introduites dans le chapitre de la tête et du cou : le cancer de l'oropharynx HPV(+), l'adénopathie cervicale métastatique sans primitif connu et les carcinomes cutanés de la tête et du cou [97].

7.1.2 La localisation tumorale

Un facteur pronostique important. Certaines localisations sont connues pour leur stade avancé lors de la découverte de la tumeur. A titre d'exemple: une localisation au niveau des cavités para-nasales est de plus mauvais pronostic par rapport à une localisation nasale, cette dernière est rarement associée à une métastase ganglionnaire [79] [98].

7.1.3 Le statut tabagique du patient

De façon globale, la consommation du tabac lors du diagnostic du CETC est associé à une réponse thérapeutique moins efficace, une survie globale plus diminuée, l'apparition d'autres tumeurs primitives comme le poumon et l'œsophage ainsi qu'à d'autres comorbidités [19].

7.2 Les facteurs histopathologiques

7.2.1 Le type histologique

Certaines variantes histologiques sont de plus mauvais pronostic comme le CE de type sarcomatoïde [73]. Pour certaines localisations ; comme le nasopharynx, le CEK pourrait être plus résistant à la radiothérapie que le CENK [72].

7.2.2 Le degré de différenciation tumorale

Le grade de CE est basé sur le degré de différenciation cellulaire ; une tumeur bien différenciée comporte moins de 25% de cellules indifférenciées, une tumeur moyennement différenciée compte entre 25% et 50% des cellules indifférenciées, la tumeur peu différenciée est faite de 50 à 75% des cellules indifférenciées et la forme indifférenciée est faite de plus de 75% des cellules indifférenciées. La classification du CE en une tumeur bien; moyennement ou peu différenciée a un rôle controversé dans l'évaluation pronostique de la maladie, ceci est dû à une grande subjectivité inter-observateurs de cet élément [99].

7.2.3 Le front d'invasion tumorale

Il a été démontré que les caractères histologiques du front d'invasion de la tumeur sont plus importants que le centre ou la zone superficielle. Quatre éléments histologiques sont à évaluer: le degré de kératinisation, le polymorphisme nucléaire, l'architecture tumorale et la réponse inflammatoire ou la densité de l'infiltrat inflammatoire (TILs) [100].

7.2.4 L'invasion vasculaire et péri-nerveuse

L'invasion vasculaire est associée à une évolution plus agressive avec un taux de récurrence plus élevé et une survie diminuée. Elle est responsable également de métastases ganglionnaires ou à distance. L'invasion péri-nerveuse est associée à un taux de récurrence locale plus élevé, aux métastases ganglionnaires et un taux de survie diminué [101].

7.2.5 Les métastases ganglionnaires et l'extension extra-capsulaire

La métastase ganglionnaire est l'élément pronostique le plus mauvais pour le CETC. L'existence d'une invasion extra-capsulaire, plus précisément, macroscopique est un facteur pronostique important et lié à des taux de récurrence loco-régionale et de métastase à distance élevés [102].

7.2.6 La qualité d'exérèse tumorale

Une exérèse complète est liée à un risque de récurrence locale moins important et à un taux de survie meilleur. Une exérèse complète signifie une absence de CE invasif, un CIS ou une dysplasie de haut grade [103].

7.3 Les facteurs bio-moléculaires

7.3.1 Les formes viro-induites

Le CE HPV- positif de l'oropharynx est associé à un pronostic plus favorable que le CE HPV-négatif avec une meilleure survie globale et un risque moindre de récurrence locale et d'apparition de métastases à distance ainsi qu'une meilleure réponse thérapeutique. Cependant ce pronostic peut être aggravé par le tabagisme et nécessiterait plus d'étude pour être établi; surtout pour les autres localisations [17].

Un taux élevé d'ADN viral plasmatique du virus EBV semble être lié à un comportement plus agressif chez les malades atteints de carcinoma naso-pharyngé, notamment de type indifférencié et non kératinisant (UCNT) avec une tendance plus élevée à la métastase ganglionnaire [21]. Plusieurs études suggèrent également qu'le CE HPV-positif est de plus mauvais pronostic que le CE EBV induit [21].

7.3.2 Les facteurs moléculaires

Il a été démontré que les tumeurs HPV-positives présentent un profil mutationnel significativement différent de celui des tumeurs HPV-négatives, avec des mutations spécifiques des gènes DDX3X et FGFR2/3, ainsi que des anomalies des gènes PIK3CA, KRAS, MLL2/3 et NOTCH1. Les altérations des gènes TP53, CDKN2A et CCND1 étaient plus fréquentes dans les tumeurs HPV-négatives [104].

L'intérêt pronostique de certains marqueurs est actuellement établi, d'autres sont en cours d'exploration. Il a été démontré qu'un taux élevé d'expression de PDL-1 (Programmed cell death ligand protein1) est associé à un pronostic péjoratif quelque soit la localisation de la tumeur.

Grâce aux méthodes de séquençage d'ADN (NGS), plusieurs mutations génétiques à rôle pronostique ont été identifiées comme la TP53, NOTCH1 et CDKN2A, et qui semblent être liées à un plus mauvais pronostic [100].

MATERIEL ET MÉTHODES

Chapitre II: Matériel et méthodes

1. Type d'étude

IL s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique, étalée sur une période de trois (03) ans ; elle comportait une série rétrospective qui s'étendait du 01 Janvier 2017 au 31 Décembre 2018 et une série prospective qui s'étendait du 01 Janvier au 31 Décembre 2019.

Notre étude portait sur tous les cas du CE des VADS diagnostiqués au niveau du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Ben Badis de Constantine.

La collecte des données nécessaires pour la réalisation de notre travail a été faite à partir des fiches de demande d'examen anatomo-pathologique qui ont été adaptées aux objectifs de l'étude (annexe 1), ainsi des dossiers des malades au niveau des services d'ORL et de chirurgie maxillo-faciale au niveau du CHU de Constantine.

Le calcul de la taille de l'échantillon minimal recommandé pour ce type d'étude a été fait selon la formule : $n = z^2 \times p(1-p)/m^2$.

n = taille de l'échantillon

z = niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite (pour un niveau de confiance de 95%, $z = 1.96$).

p = proportion estimée de la population qui présente la caractéristique (qui est d'environ 5% selon les estimations de Globocan 2020).

m = marge d'erreur tolérée (5%)[105].

Pour une première étape, nous avons présenté les caractéristiques épidémiologiques de notre échantillon d'étude et les résultats de l'étude immunohistochimique (P16), tout en exposant les différentes difficultés et entraves techniques que nous avons rencontrées afin de pouvoir mettre en vigueur une conduite diagnostique pratique du CE des VADS lié à l'HPV.

Au terme de cette étude et à travers la discussion, nous avons comparé nos résultats avec les données de la littérature en mettant en perspective l'intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique de l'identification des formes du carcinome épidermoïde de la tête et du cou HPV positif.

La confidentialité des résultats est assurée en respectant les règles de l'éthique.

Nous déclarons l'absence de conflits d'intérêt.

2. Population de l'étude

2.1 Critères d'éligibilité

2.1.1 Critères d'inclusion

- Selon la dernière classification internationale des maladies CIM10 (Annexe 2), sont inclus dans cette étude tous les cas du carcinome épidermoïde localisé au niveau:
 - ✓ Les lèvres (le versant muqueux), la cavité buccale et le pharynx (le rhinopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx) : C00-C14.
 - ✓ Les fosses nasales (C30).
 - ✓ Les sinus de la face (C31).
 - ✓ Le larynx (C32).
- Patients des deux sexes.
- Patients âgés de 18 ans et plus.

2.1.2 Critères de non inclusion

- Le CE de la face cutanée des lèvres (C44.0).
- Le CE des glandes salivaires principales (C07, C08).
- Le CE métastatique au niveau des aires ganglionnaires de la tête et du cou (C77.0).
- Les doublons (en cas de biopsie).

2.1.3 Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude, dix patients (10) dont les blocs de paraffines étaient épuisés ou présentaient un matériel tissulaire insuffisant pour la réalisation des différentes techniques complémentaires.

3. Méthodes

3.1 Recueil et traitement des données

Les renseignements concernant l'ensemble des patients étaient retirés à partir des fiches de demande d'examen anatomopathologique au niveau des archives du service d'anatomie et

Cytologie Pathologiques et des dossiers médicaux au niveau des services d'ORL et de la chirurgie maxillo-faciale du CHU de Constantine, à savoir :

- L'âge
- Le sexe
- Le siège de la tumeur
- Les antécédents pathologiques du patient
- Les habitudes toxiques du patient, à savoir la consommation du tabac et d'alcool
- Le type du prélèvement tissulaire

Dans le cadre de la série rétrospective, une vérification histologique a été réalisée pour rassembler les données suivantes:

- Les variantes histologiques du CE
- Le degré de différenciation de la tumeur.
- La kératinisation.
- La présence d'embolies vasculaires.
- La présence d'engainement péri-neveux.
- L'état des limites d'exérèse.
- La recherche de dysplasie intra-épithéliale
- Le stade pTNM.

Une étude immunohistochimique à visée diagnostique a été réalisée pour les formes peu différenciées ainsi que pour les formes histologiques non conventionnelles. La recherche du virus HPV par l'AC P16 a été réalisée pour tous les malades.

La classification OMS adoptée pour l'ensemble des tumeurs était celle de 2017 (4^{ème} édition, qui ont été révisées selon la classification OMS de 2022 (5^{ème} édition).

L'ensemble des données cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques était saisi et codé au moyen du logiciel IBM SPSS (version 22).

3.2 Recherche et gestion bibliographiques

La recherche bibliographique a été effectuée à partir de la base des données Medline en consultant l'interface Pubmed.

Afin d'assurer une organisation et une citation rigoureuses des sources scientifiques, le logiciel Zotéro a été utilisé comme outil de gestion de références bibliographiques.

3.2 Etude statistique

L'analyse statistique des résultats du travail comportait deux volets:

- Une étude descriptive de la série.
- Une étude analytique, en utilisant les tests suivants :
 - Test de Khi-deux pour l'étude des corrélations entre les variables qualitatives.
 - Test de Fisher lorsque le test de Khi-deux n'est pas applicable.
 - Test de Mann Withney pour la comparaison des moyennes entre deux groupes de patients.
 - Test d'Annova pour l'analyse de variance.

La différence est statistiquement significative pour un $p < 0,05$.

4. Etapes techniques

Tous les types de prélèvement (biopsie ou pièce opératoire) ont subi les mêmes étapes techniques.

4.1 Fixation: le prélèvement est fixé immédiatement au formol à 10% pour une durée de 24 à 48h. Les prélèvements qui comportent des fragments osseux ou cartilagineux ont fait l'objet de cycles de décalcification (passage cyclique et successif dans le formol à 10% et l'acide nitrique).

4.2 Etape macroscopique: l'étude macroscopique des prélèvements consiste à préciser certaines données:

- Pour les prélèvements biopsiques : préciser la taille, le nombre et la consistance des fragments (présence ou non de l'os).
- Pour les pièces opératoires, préciser :
 - Le type de la pièce opératoire.
 - Le poids du prélèvement.
 - La nature et les mensurations des différents constituants de la pièce opératoire.
 - L'aspect macroscopique de la tumeur.

- La localisation et les dimensions de la tumeur, ainsi que sa distance par rapport aux limites d'exérèse.
- Encrage des limites d'exérèse.
- Les prélèvements biopsiques ont été tous inclus en totalité.
- Un échantillonnage élargi a été réalisé pour les pièces opératoires afin d'inclure le maximum du matériel tissulaire.

4.3 Etape de déshydratation: faite grâce à un automate de circulation. Il s'agit d'un passage dans des bains successifs d'alcool, ensuite de xylène.

4.4 Inclusion à la paraffine: faite grâce à un automate d'inclusion.

4.5 Confection des coupes: l'épaisseur des coupes confectionnée est de 05microns, qui seront étalées sur des lames en verre

4.6 Colorations: la coloration standard utilisée est l'hématoxyline éosine. Des colorations spéciales, notamment l'acide périodique de Schiff (PAS) et le BA (bleu alcian) sont pratiquées pour les formes histologiques non conventionnelles du CE afin d'éliminer une tumeur des glandes salivaires.

4.7 Montage des lames: montage final de lamelle avec un milieu de montage pour assurer la protection de la coupe.

4.8 Etude microscopique des lames: dont le but est de poser le diagnostic du CE, préciser la variante histologique et évaluer les différents facteurs pronostiques, à savoir:

- Le degré de différenciation de la tumeur.
- La kératinisation.
- La présence d'emboles vasculaires.
- La présence d'engainement péri-neveux.
- L'état des limites d'exérèse (caractère complet ou non de l'exérèse et la présence ou non d'une dysplasie intra-épithéliale).

5. Etude immunohistochimique

L'examen immunohistochimique était réalisé au niveau du CHU de Constantine. La recherche du virus HPV était réalisée en grande partie au CHU de Constantine (147 malades). Le reste des tests était réalisé au niveau du CHU de Blida (12 malades).

Les blocs choisis sont ceux les plus représentatifs et qui comportaient moins de remaniements nécrotico-hémorragiques.

5.1 Méthode technique manuelle

5.1.1 Réalisation des coupes

Des coupes tissulaire de 3-4 μ m étaient réalisées, étalées sur des lames silanisées, et séchées pendant au moins une heure à 56-58°C et/ou toute la nuit à 37°C.

5.1.2 Déparaffinage et réhydratation

Le déparaffinage consiste en l'incubation des lames dans une étuve à 37°C pendant 24 heures, ensuite leur passage dans une batterie contenant du xylène, de l'alcool à concentrations décroissantes et de l'eau distillée permettant d'éliminer le reste de la paraffine, de réhydrater et de bien nettoyer les tissus.

5.1.3 Démasquage antigénique

Le démasquage antigénique est réalisé en chauffant les lames dans une solution de démasquage (tampon citrate bouillant à pH=6) dans un bain-marie ; pendant 30 à 40 minutes à 95- 99°C.

L'intérêt de cette étape est de rompre les liaisons moléculaires créées par le fixateur et donc de restaurer les déterminants antigéniques qui ont été masqués par la fixation au formol.

5.1.4 Blocage des peroxydases endogènes

Les lames sont placées à température ambiante dans une chambre humide. Elles sont par la suite recouvertes pendant 5 minutes de réactifs de blocage de la peroxydase (Solution contenant du peroxyde d'hydrogène H₂O₂) pour bloquer l'activité des peroxydases endogènes présentes dans les cellules et ainsi réduire le bruit de fond.

Les lames sont ensuite rincées à l'eau distillée, puis placées dans un bain contenant du tampon de lavage; PBS pendant 5 minutes afin d'éliminer l' H_2O_2 .

On délimite les zones sur lesquelles nous appliquerons l'anticorps primaire avec un stylo de cerclage DAKO pen qui empêche la diffusion des anticorps.

5.1.5 Application de l'anticorps primaire

On applique une solution d'anticorps primaire pour couvrir l'échantillon et on incube pendant 30 minutes dans une chambre humide pour éviter la déshydratation des tissus.

On égoutte les lames et on les met dans un panier, puis on les fait passer dans 02 bains de lavage à une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) pendant 05 minutes chacun.

5.1.6 Application de l'anticorps secondaire

On applique l'anticorps secondaire (anticorps biotinylé) et on laisse incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

Mise des lames dans un panier pour les rincer dans 2 bains du PBS.

5.1.7 Systèmes révélateurs (Solution de substrat chromogène DAB)

Les systèmes révélateurs (principalement systèmes avidine-biotine ou streptavidine-biotine), les marqueurs enzymatiques (peroxydase de raifort et plus rarement phosphatase alcaline), et les chromogènes (pour la peroxydase, diaminobenzidine ou amino-ethyl-carbazole) qui sont couramment utilisés permettent d'obtenir de bons résultats.

On applique une solution de substrat chromogène de la peroxydase DAB (Tétrahydrochlorure de 3,3-diaminobenzidine, Dako) pendant 10 minutes. Le DAB est le substrat chromogénique pour la peroxydase, qui marque en brun le site d'interaction antigène-anticorps. On rince à l'eau distillée et on égoutte les lames.

5.1.8 Contre coloration

Elle est réalisée à l'hématoxyline de Mayer pendant 1 à 5 minutes qui colore intensément les noyaux en bleu violacé mais aussi les cytoplasmes et les tissus de soutien de façon moins intense.

On rince les lames à l'eau distillée puis on les fait passer dans un bain d'alcool puis de

xylène pour la décoloration des cytoplasmes et des tissus conjonctifs.

5.1.9 Montage des lames

Le montage lames-lamelles est réalisé de la même façon que celle préalablement décrite dans l'étude histologique.

5.2 Méthode technique automatisée

L'examen était effectué à l'aide d'un automate d'IHC de type Bond MAX (au niveau du CHU de Constantine) et Benchmark Ventana Ultra (au niveau du CHU de Blida) (Figure 7).



Figure7: Automate BOND MAX utilisé dans l'examen immunohistochimique à l'anticorps P16 au CHU de Constantine.

5.3 Anticorps utilisés

Les anticorps utilisés à visée diagnostique du CE sont : PanckAE1/AE3, CK5/6, P63 et la P40. La recherche du virus HPV était faite par AC 16, deux clones ont été utilisés selon la disponibilité du produit (tableau 6).

Tableau 6: Les anticorps et les clones utilisés dans l'examen immunohistochimique

Anticorps	Clone
PanCK	AE1/AE 3
CK 5/6	D5/16 B4
P63	4A4
P40	ZR8
P16	G175-405 / E6H4

5.4 Règles d'interprétation

Selon la nature de l'anticorps utilisé, des témoins externes ou internes étaient utilisés pour la validation de la technique d'IHC.

- **PanCK AE1/AE3** : c'est un mélange de deux différents clones d'anticorps monoclonaux (AE1 et AE3) qui fonctionnent comme un marqueur de cytokératine à large spectre. AE1 détecte les CK de haut poids moléculaire 10, 14,15 et 16 et la CK de bas poids moléculaire 19. AE3 détecte les CK de haut poids moléculaire 1, 2,3,4, 5 et 6 et le CK de bas poids moléculaire 7 et 8. Ils sont non réactifs aux CK 17 et 18. La topographie de marquage est cytoplasmique avec un renforcement membranaire dans les différents épithéliums et les tumeurs d'origine épithéliale [106]. Un marquage para-nucléaire (dot-like pattern) est observé dans les tumeurs neuro-endocrines [107].

Le témoin positif utilisé était l'épithélium malpighien de la muqueuse des VADS.

- **CK 5/6** : c'est une CK de type basique, faite de deux anticorps dirigés contre Les CK de type 5 et 6 ; de poids moléculaire intermédiaire. Il marque les cellules basales de la prostate et les cellules myoépithéliales du sein ainsi que les cellules basales (Pour le CK5) et parabasales (pour le CK6) Combinées au P63. elle révèle la nature squameuse d'un carcinome peu différencié. Elle est d'expression cytoplasmique avec un renforcement péri

nucléaire (iconographie). Le témoin positif utilisé était l'épithélium malpighien de la muqueuse des VADS [108].

- **P63** : c'est un facteur de transcription de la famille du gène P53 en raison de leur similitude structurale et sa localisation sur le chromosome 3q27-28, qui intervient dans la différenciation de plusieurs types de tissu comme l'épithélium malpighien [109]. Il a une expression nucléaire par les cellules basales et myoépithéliales ; et cytoplasmique pour les cellules musculaires striées [110]. Au niveau de la tête et du cou ; il est utilisé pour le diagnostic des C à différents niveaux et des tumeurs des glandes salivaires [109].
- **P40** : reconnu comme une isoforme du P63 et appelé également Δ NP63 ; caractérisé par une spécificité comparable aux cellules squameuses et basales au niveau de la tête et du cou avec une sensibilité discrètement diminuée[111]. Son expression est toujours nucléaire, et il est particulièrement recommandé dans le diagnostic des carcinomes non à petites cellules pulmonaires. Au niveau de la tête et du cou, il est utilisé dans le diagnostic des tumeurs de type épidermoïde et non épidermoïde ainsi que les tumeurs des glandes salivaires bénignes et malignes, en association avec d'autres anticorps[112].
- **P16** : c'est une protéine, à fonction anti-oncogénique, codée par le gène CDKN2A, qui prévient la progression dans la phase S du cycle de la prolifération cellulaire[13], reconnu aussi comme un suppresseur tumoral multiple de type 1(MST1) ; un inhibiteur cycline kinase dépendant de type 2A ou la protéine p16INK4a. L'inactivation du gène Rb par l'oncoprotéine virale E7 de l'HPV et son introduction dans le génome cellulaire entraîne la surexpression de la P16. Cette positivité est également observée dans des tumeurs non liées à l'HPV comme le liposarcome, l'adénocarcinome gastrique et pulmonaire, certains types de lymphomes, le carcinome neuro-endocrine et certains types de cancers utérins [113].

En IHC, la P16 est utilisée par le pathologiste dans le diagnostic des lésions liées à l' HPV et surtout dans la distinction des néoplasies intra-épithéliales de haut et de bas grade, le CE HPV-induit surtout de localisation anogénitale, et oropharyngée, ainsi que pour d'autres localisations, notamment oesophagiennes et vésicales. Il est utilisé également pour identifier

l'origine endométriale ou endocervicale d'une tumeur du col utérin et les forme de haut grade du carcinome séreux d'origine Müllerien en général [114] [115].

Un marquage positif est défini comme un « bloc » continu de marquage d'au moins 10 cellules cohésives. Pour l'épithélium malpighien ; ce marquage doit intéresser les couches basales et supra-basales [116].

Selon la disponibilité des réactifs; deux clones différents ont été utilisés (tableau 5). Le témoin utilisé était un bloc qui correspondait à un CE du col utérin qui a montré un marquage intense nucléaire et cytoplasmique d'environ 85% des cellules tumorales.

RÉSULTATS

Chapitre III: Résultats

1. Etude descriptive

1.1 Données épidémiologiques

1.1.1 Fréquence du carcinome épidermoïde des VADS

Pendant la période d'étude, on a pu enregistrer 172 cas de tumeurs malignes des VADS. Le CE représentait l'entité la plus fréquente dans notre série avec 159 malades, soit 92,44% des cas (tableau 7).

Tableau 7 : Prévalence des différentes tumeurs malignes des VADS.

Type de tumeur maligne	Fréquence	Pourcentage %
CE	159	92,44
Carcinomes des GSA	05	02,90
Sarcomes	03	01,74
Lymphomes	05	02,90

GSA : glandes salivaires accessoires.

1.1.2 Répartition du carcinome épidermoïde des VADS selon le sexe

On observe une nette prédominance masculine soit 86,2% d'homme et 13,8% de femmes avec un sexe ratio de 6 : 1 (tableau 8).

Tableau 8: Répartition du CE des VADS selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage %
Masculin	137	86,2
Féminin	22	13,8
Total	159	100

1.1.3 Répartition du carcinome épidermoïde des VADS selon l'âge de survenue

L'âge moyen de survenue chez nos patients était de 61,56 ans avec une médiane de 62 ans et des extrêmes d'âge de 22 ans et de 89 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 60 et 69 ans (tableau 9).

Tableau 9: Répartition du CE des VADS selon l'âge de survenue

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage%	Pourcentage cumulé
Moins de 30 ans	03	01,9	01,9
30-39 ans	07	04,4	06,3
40-49 ans	22	13,8	20,1
50-59 ans	32	20,1	40,3
60-69 ans	49	30,8	71,1
70-79 ans	30	18,9	89,9
≥80 ans	16	10,1	100
Total	159	100	

1.1.4 Répartition de l'âge de survenue du carcinome épidermoïde des VADS selon le sexe

Chez le sexe masculin, la moyenne d'âge était de 61,61 ans. La médiane d'âge était de 62 ans avec des extrêmes de 22 ans et de 89 ans.

Dix (10) hommes avaient moins de 40 ans, le pic de fréquence était situé entre 60 et 69 ans (tableau 10).

Tableau 10: Répartition de l'âge de survenue du carcinome épidermoïde des VADS chez le sexe masculin

Classe d'âge	Effectif	Pourcentage %
< 30	03	02,2
30 – 39	07	05,1
40 – 49	16	11,7
50 – 59	28	20,4
60 – 69	44	32,2
70 – 79	25	18,2
>80+	14	10,2
Total	137	100

Chez le sexe féminin, la moyenne d'âge était 61,27 ans. La médiane d'âge était de 63 ans avec des extrêmes de 40ans et 85 ans, le pic de fréquence était situé entre 40 et 49 ans (tableau 11).

Tableau 11 : Répartition de l'âge de survenue du carcinome épidermoïde des VADS chez le sexe féminin

Classe d'âge	Effectif	Pourcentage%
40 – 49	06	27,3
50 – 59	04	18,2
60 – 69	05	22,7
70 – 79	05	22,7
80+	02	09,1
Total	22	100

L'écart type était 13,85 pour les hommes et 14,04 pour les femmes (figure 8).

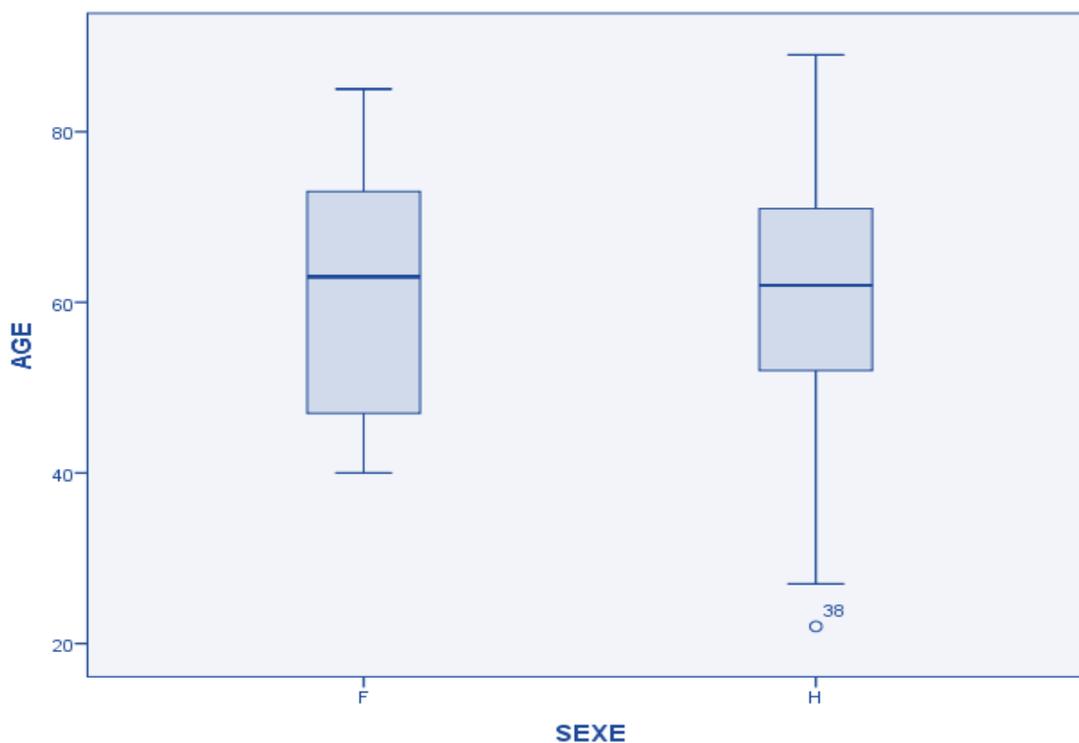


Figure 8: Répartition de l'âge de survenue de CE des VADS selon le sexe (H :homme, F :femme).

1.1.5 Répartition du CE des VADS selon le type du prélèvement

On a reçu 159 prélèvements dont 89 étaient des biopsies, soit 56% des cas. Les pièces de résection chirurgicales étaient au nombre de 70 ; soit 54% des cas.

Les échantillons de laryngectomie constituaient 18,2% de l'ensemble des prélèvements. La tumeur siégeait également au niveau du larynx sur la pièce de nécropsie reçue (tableau 12).

Tableau 12: Répartition du CE des VADS selon le type du prélèvement

Type du prélèvement	Fréquence	Pourcentage %
Biopsie	89	56.0
Curetage tumoral	02	01,3
Hémiglossectomie	07	04.4
Hémimandibulectomie	06	03.8
Laryngectomie partielle	04	02.5
Laryngectomie totale	25	15,7
Lèvre inférieure	04	2,5
Maxillectomie totale	02	01.3
Nécropsie	01	00.6
Pharyngo-laryngectomie	02	01.3
Tumorectomie	17	10,7
Total	159	100

1.1.6 Répartition du CE des VADS selon la localisation tumorale

Le CE du Larynx représentait 50,3% des tumeurs des VADS, suivi par la cavité buccale qui représentait 36,6%, et le nasopharynx avec 11,3% des cas (tableau 13).

Les autres localisations sont rares :

- Deux cas seulement ont été diagnostiqués au niveau de l'oropharynx ce qui représentait 1,3% des cas et se localisaient au niveau de la base de la langue et de la loge amygdaloïde,
- Un seul cas du CE au niveau des cavités naso-sinusiennes (CNS) a été diagnostiqué.

Tableau 13: Répartition du CE des VADS selon la localisation tumorale

Localisation	Fréquence	Pourcentage%
Plancher buccal	01	0.6
Nasopharynx	18	11.3
Joue	04	02.5
Langue	15	09.4
Larynx	80	50.3
Lèvre inférieure	09	05.7
Lèvre supérieure	01	0.6
Loge amygdaloïde	01	0.6
Mandibule	14	08.8
Maxillaire supérieur	10	06.3
Palais dur	02	01.3
CNS	01	0.6
Trigone rétromolaire	02	01.3
Vestibule	01	0.6
Total	159	100.0

1.1.7 Répartition de la localisation du CE des VADS selon le sexe

Chez l'homme, le siège le plus fréquent était le larynx qui représentait 56,9% des cas, suivi par la cavité buccale qui représentait 30,7% des cas.

Chez la femme, la cavité buccale était la localisation la plus fréquente soit, 72,7%, suivi par le nasopharynx soit 13,6%. Deux cas seulement de CE laryngé ont été trouvés.

L'oropharynx était atteint de façon égale, soit un seul malade de chaque sexe.

Le seul cas de CE des cavités naso-sinusiennes est survenue chez un seul malade de sexe masculin (tableau 14).

Tableau 14 : Répartition de la localisation tumorale selon le sexe.

Siège		Sexe		Total
		Femmes	Hommes	
Cavité buccale	Effectif	16	42	58
	% dans siège	27.6%	72.4%	100.0%
Nasopharynx	Effectif	03	15	18
	% dans siège	16.7%	83.3%	100.0%
Larynx	Effectif	02	78	80
	% dans siège	2.5%	97.5%	100.0%
Oropharynx	Effectif	01	01	02
	% dans siège	50.0%	50.0%	100.0%
Cavités naso-sinusiennes	Effectif	00	01	01
	% dans siège	0.0%	100.0%	100.0%
Total	Effectif	22	137	159
	% dans siège	13.8%	86.2%	100.0%

1.1.8 Répartition de la localisation tumorale selon l'âge.

La répartition des différentes localisations selon l'âge de survenue a démontré que la tranche d'âge 60-69 ans représentait le pic de fréquence pour l'ensemble des localisations. Les moyennes d'âge en fonction du siège étaient: 65,07 ans pour le larynx, 63,64 ans pour la cavité buccale et 49,7 ans pour le nasopharynx.

Pour l'oropharynx : un cas a été diagnostiqué chez une femme de 40 ans et un autre cas chez un homme de 81 ans. Le patient atteint du CE des cavités naso-sinusiennes avait 80 ans (tableau 15).

Tableau 15: Répartition de la localisation tumorale selon l'âge.

Tranche d'âge	Siège %					Total %
	Cavité buccale	nasopharynx	Larynx	oropharynx	CNS	
<30	00	16,7	00	00	00	01,9
30-39	05,2	11,1	02,5	00	00	04,4
40-49	12,1	16,7	13,2	50	00	13,8
50-59	19,2	38,8	17,5	00	00	20,1
60-69	32,7	05,6	36,3	00	00	30,8
70-79	15,4	11,1	23,7	00	00	18,6
≥80	15,4	00	06,3	50	100	10,0
Total	100	100	100	100	100	100

1.1.9 Répartition du CE des VADS selon la présence de facteurs de risque

L'identification d'au moins un facteur de risque a été effectuée chez 144 malades (90,6% des cas). Le tabagisme actif a été retrouvé chez 114 malades ; soit 71,7% des cas et qui étaient tous des hommes. Chez les femmes, on a enregistré un seul cas de consommation de tabac à chiquer (TAC) et qui présentait un CE de la langue et un seul cas de tabagisme passif, qui présentait un CE du larynx.

La consommation de TAC seule a été rapportée par 03 malades et en association avec le tabagisme actif par 02 malades. La consommation d'alcool a été enregistrée pour un seul malade en association avec le tabagisme.

Un seul cas de papillomatose laryngée a été identifié chez un homme.

Vingt-deux (22) malades, soit 13,8% n'avaient pas d'antécédents toxiques ou autres facteurs de risque (tableau 16).

Tableau 16: Répartition des malades selon la présence de facteurs de risque du CE

Facteurs de risque	Fréquence	Pourcentage%
Papillomatose laryngée	01	0,6
Tabagisme actif	114	71,7
Tabagisme passif	01	0,6
TAC	03	01,8
Tabac/Alcool	01	0,6
Tabac /TAC	02	01,2
Aucun	22	13,8
Manquants	15	09,4
Total	159	100

TAC : tabac à chiquer

1.2 Données anatomopathologiques

1.2.1 Répartition selon le type histologique

Le type histologique dominant était le CE conventionnel avec ses trois grades de différenciation et de kératinisation, soit 79,2% des cas (tableau 17).

Tableau 17 : Répartition du CE des VADS selon le type histologique

Type histologique	Fréquence	Pourcentage %
CE à cellules fusiformes	03	01.9
CE acantholytique	03	01.9
CE basaloïde	03	01.9
CE conventionnel	126	79.2
CE verruqueux	08	05.0
UCNT	16	10.1
Total	159	100

1.2.2 Répartition du type histologique selon la localisation tumorale

Les cas du CE à cellules fusiformes et le CE acantholytique ont été tous enregistrés au niveau du larynx. Pour le CE de type basaloïde, deux cas ont été enregistrés au niveau du larynx et le troisième au niveau de la cavité buccale. Le carcinome verruqueux était diagnostiqué à part égale au niveau du larynx et la cavité buccale (tableau 18).

Tableau 18: répartition du type histologique selon la localisation tumorale

Type histologique		Siège					Total
		CB	NP	Larynx	OP	CNS	
CE à cellules fusiformes	Effectif	00	00	03	00	00	03
	% dans siège	0.0%	0.0%	03.8%	0.0%	0.0%	01.9%
CE acantholytique	Effectif	00	00	03	00	00	03
	% dans siège	0.0%	0.0%	03.8%	0.0%	0.0%	01.9%
CE basaloïde	Effectif	01	00	02	00	00	03
	% dans siège	1.7%	0.0%	2.5%	0.0%	0.0%	1.9%
CE conventionnel	Effectif	53	02	68	02	01	126
	% dans siège	91.4%	11.1%	85.0%	100.0%	100.0%	79.2%
CE verruqueux	Effectif	04	00	04	00	00	08
	% dans siège	6.9%	0.0%	5.0%	0.0%	0.0%	5.0%
UCNT	Effectif	00	16	00	00	00	16
	% dans siège	0.0%	88.9%	0.0%	0.0%	0.0%	10.1%
Total	Effectif	58	18	80	02	01	159
	% dans siège	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

CB: cavité buccale, NP: nasopharynx, OP, oropharynx, CNS: cavités naso-sinusiennes.

1.2.3 Répartition selon le degré de différenciation du CE des VADS

La forme bien différenciée du CE conventionnel était la plus fréquente, soit 64,8% des cas et un seul cas du CE peu différencié était trouvé.

Le degré de différenciation n'a pas été précisé pour les autres formes non conventionnelles, soit pour 33 cas. L'UCNT du nasopharynx est considéré comme une forme indifférenciée du CE (tableau 19).

Tableau 19: Répartition du CE des VADS selon le degré de différenciation

Degré de différenciation	Fréquence	Pourcentage %
Bien différencié	103	64,8
Moyennement différencié	22	13,8
Peu différencié	01	0.6
Cas non précisés	33	20,8
Total	159	100

1.2.4 Répartition selon le degré de kératinisation du CE des VADS

Le degré de kératinisation a été étudié pour toutes les formes histologiques, 83,01% des cas étaient des tumeurs kératinisantes (tableau 20).

Tableau 20: Répartition du CE des VADS selon le degré de Kératinisation

Degré de kératinisation	Fréquence	Pourcentage %
Kératinisant	132	83,0
Non kératinisant	27	17,0
Total	159	100

1.2.5 Répartition du degré de kératinisation selon le type histologique

Le CE conventionnel représentait 90,9% des tumeurs kératinisantes. Tous les cas du CE verruqueux et acantholytique étaient kératinisants, tous les cas du CE à cellules fusiformes et d'UCNT étaient non kératinisants (tableau 21).

Tableau 21: Répartition du degré de kératinisation selon le type histologique

Type histologique	Effectif	Pourcentage%
CE Kératinisé		
CE conventionnel	120	90,9
CE verruquex	08	06,0
CE acantholytique	03	02,3
CE basaloïde	01	00,8
Total	132	100
CE non kératinisé		
CE conventionnel	06	22,2
CE à cellules fusiformes	03	11,1
CE basaloïde	02	07,4
UCNT	16	59,3
Total	27	100

1.2.6 Répartition du CE des VADS selon les limites d'exérèse

L'évaluation des limites d'exérèse a été faite pour l'ensemble des pièces opératoires soit chez 70 patients. L'exérèse était complète chez 44 malades, soit dans 62,9% des cas.

Cette évaluation était difficile sur 08 prélèvements, soit chez 11,4% des cas, ces derniers correspondaient aux pièces de curetage tumoral ou des tumorectomies fragmentées (tableau 22).

Tableau 22: Répartition du CE des VADS selon l'état des limites d'exérèse

Limites d'exérèse	Fréquence	Pourcentage %
Complètes	44	62,9
Incomplètes	18	25,7
Non précisées	08	11,4
Total	70	100

1.2.7 Répartition du CE des VADS selon la taille tumorale de la classification pTNM

La taille tumorale a été évaluée pour l'ensemble des pièces opératoires, soit chez 70 malades. Dans 21,42% des cas, la tumeur était classée Tx, soit chez 15 malades ; ceux-ci représentaient les prélèvements de curetage tumorale et les tumorectomies fragmentées.

CHAPITRE III : RESULTATS

Les tumeurs classées T3 sont légèrement les plus fréquentes dans notre série, elles représentaient 24,28% des cas. La proportion des tumeurs classées T3 et T4 représentaient 45,7% des cas (tableau 23).

Tableau 23: Répartition du CE des VADS selon la taille de la tumeur T de la classification pTNM

Taille tumorale T	Fréquence	Pourcentage %
pT1	07	10
pT2	16	22,9
pT3	17	24,3
pT4	15	21,4
pTX	15	21,4
Total	70	100

1.2.8 Répartition du CE des VADS selon l'envahissement ganglionnaire N

Le curage ganglionnaire a été fait chez 70 des malades. Dans 42,85% des cas, les malades étaient classés N0, soit chez 30 malades.

Le nombre de ganglions minimal n'a pas été atteint chez 26 malades, donc les malades ont été classés Nx dans 37,14% des cas (tableau 24).

Tableau 24: Répartition du CE des VADS selon le nombre de ganglions envahis

Nombre de ganglion N	Fréquence	Pourcentage %
N0	30	42,9
N1	06	08,6
N2	06	08,6
N3	02	02,8
Nx	26	37,1
Total	70	100

1.2.9 Répartition du CE des VADS selon la présence d'embolies vasculaires

Les embolies vasculaires étaient présents chez 10 malades, soit dans 6,3% des cas.

1.2.10 Répartition su CE des VADS selon la présence d’engainement péri-nerveux :

Les foyers d’engainement péri-nerveux étaient présents chez 27 malades, soit dans 16,98 % des cas.

1.2.11 Répartition du CE des VADS selon la présence de dysplasie intra-épithéliale

La présence de dysplasie a été objectivée essentiellement au niveau des limites d’exérèse. Elle était présente chez 18 malades soit, chez 11,3% des cas de l’ensemble des malades (tableau 25).

Tableau 25: Répartition selon la présence de dysplasie intra-épithéliale

Dysplasie	Fréquence	Pourcentage%
Absence de dysplasie	141	88,7
Dysplasie de bas grade	14	08,8
Dysplasie de haut grade	04	02,5
Total	159	100

1.2.12 Répartition de CE des VADS selon le marquage par l’AC P16

Les résultats du l’examen immunohistochimique par l’AC P16 étaient marqués par l’absence de marquage cytoplasmique ou nucléaire chez 137 malades, soit dans 86,2% des cas.

Le marquage était cytoplasmique et intense dans 4,4% des cas, nucléaire et cytoplasmique intense dans 3,1% des cas.

Chez 10 malades le résultat était non concluant, par détachement du fragment lors de l’examen immunohistochimique et épuisement des blocs (tableau 26).

Tableau 26: Répartition selon le marquage par l'AC P16

Marquage par l'AC P16	Fréquence	Pourcentage %
Absence de marquage	137	86,2
Cytop intense de 10%	02	01,3
Cytop intense de 30%	04	02,5
Cytop intense de 40%	01	00,6
Nucl et cytop intense de 10%	01	00,6
Nucl et cytop intense de 20%	02	01,3
Nucl et cytop intense de 30%	01	00,6
Nucl et cytop intense de 40%	01	00,6
Examen non concluant	10	6,3
Total	159	100

Cytop : cytoplasmique, Nucl : nucléaire

2. Etude analytique

Nos données répondent aux lois de la normalité et d'homogénéités des variances.

La valeur de p de référence est de 0,05

2.1 Association entre l'âge et le sexe des patients

Tableau 27 : Association entre l'âge et le sexe des patients

Tranche d'âge	Effectif (%)		Total	Valeur de P
	Femme	Homme		
<30	00(0,0)	03(2,2)	03 (1,9)	0,45
30-39	00 (0,0)	07(5,1)	07(4,4)	
40-49	06(27,3)	16(11,7)	22(13,8)	
50-59	04(18,2)	28(20,4)	32(20,1)	
60-69	05(22,7)	44(32,2)	49(30 ,8)	
70-79	05(22,7)	25(18,2)	30(18,9)	
≥80	02(9,1)	14(10,2)	16(10,1)	
Total	22(100)	137(100)	159(100)	

$P > 0,05$, L'âge de survenue est indépendant du sexe.

2.2.Association entre la localisation tumorale et le sexe

Tableau 28 : Association entre la localisation tumorale et le sexe

Siège		Sexe		Total	Sexe ratio H/F	Valeur de P
		F	H			
Cavité buccale	Effectif	16	42	58	02,62	0,000
	% du total	10.1%	26.4%	36.5%		
Nasopharynx	Effectif	03	15	18	05	
	% du total	01.9%	09.4%	11.3%		
Larynx	Effectif	02	78	80	39	
	% du total	01.3%	49.1%	50.3%		
oropharynx	Effectif	01	01	02	01	
	% du total	0.6%	0.6%	1.3%		
Cavités naso- sinusiennes	Effectif	00	01	01		
	% du total	0.0%	0.6%	0.6%		
Total	Effectif	22	137	159	06	
	% du total	13.8%	86.2%	100 %		

P< 0,05, il existe une association significative entre la localisation de la tumeur et le sexe.

2.3 Association entre la localisation tumorale et l'âge

Tableau 29: Association entre la localisation tumorale et l'âge

Tranche d'âge	Siège n (%)					Valeur de P
	Cavité buccale	Nasopharynx	Larynx	oropharynx	Cavités naso-sinusienne	
<30	00(00)	03(16,6)	00(00)	00	00	0,00
30-39	03(5,2)	02(11,1)	02(2,5)	00	00	
40-49	7(12,0)	03(16,7)	11(13,8)	1(50)	00	
50-59	11(18,9)	07(38,9)	14(17,5)	00	00	
60-69	19(32,9)	01(5,6)	29(36,2)	00	00	
70-79	9(15,5)	02(11,1)	19(23,8)	00	00	
≥80	9(15,5)	00(00)	05(6,2)	01(50)	01(100)	
Total	58(100)	18(100)	80(100)	02(100)	01(100)	

P<0,05, donc il existait une association significative entre le siège de survenue et l'âge des patients

2.4 Association entre le tabagisme et la localisation tumorale

Tableau 30: Association entre le tabagisme et la localisation tumorale

Siège		Tabac		Total	Valeur de P
		Non tabagique	Tabagique		
Cavité buccale	Effectif	16	35	51	0,00
	% dans Tabac	53.3%	30.7%	35.4%	
Nasopharynx	Effectif	08	02	10	
	% dans Tabac	26.7%	1.8%	6.9%	
Larynx	Effectif	05	75	80	
	% dans Tabac	16.7%	65.8%	55.6%	
oropharynx	Effectif	01	01	02	
	% dans Tabac	03.3%	0.9%	1.4%	
Sinus maxillaire et fosses nasales	Effectif	00	01	01	
	% dans Tabac	0.0%	0.9%	0.7%	
Total	Effectif	30	114	144	
	% dans Tabac	100%	100%	100%	

Le taux de consommation de la cigarette; au niveau du larynx, la cavité buccale et le nasopharynx représentait 55,6%, 35,4% et 6,9% de tous les tabagiques respectivement.

CHAPITRE III : RESULTATS

$P < 0,05$; il existe donc une association significative entre le tabagisme et siège de survenue.

2.5 Association entre le degré de kératinisation et le degré de différenciation du CE

Tableau 31: Association entre le degré de kératinisation et le degré de différenciation du CE

Kératinisation		Différenciation			Total	Valeur de P
		Bien différencié	Moyen différencié	Peu différencié		
Kératinisé	Effectif	100	19	01	120	0,11
	% dans différenciation	97.1%	86.4%	100.0%	95.2%	
	% du total	79.4%	15.1%	0.8%	95.2%	
Non Kératinisé	Effectif	03	03	00	06	
	% dans différenciation	2.9%	13.6%	0.0%	4.8%	
	% du total	02.4%	02.4%	00.0%	04.8%	
Total	Effectif	103	22	01	126	
	% dans différenciation	100%	100%	100%	100%	
	% du total	81.7%	17.5%	0.8%	100%	

$P > 0,05$, donc il n'existe pas de dépendance entre le degré de kératinisation et le degré de différenciation.

2.6 Association entre la localisation et l'état des limites d'exérèse des limites d'exérèse

Tableau 32: Association entre le siège et l'état des limites d'exérèse

Siège		Limites			Total	Valeur de P
		Complètes	Incomplètes	Non précisées		
Cavité buccale	Effectif	15	15	08	38	0,00
	% dans limites	34.1%	83.3%	100.0%	54.3%	
Larynx	Effectif	29	03	00	32	
	% dans limites	65.9%	16.7%	0.0%	45.7%	
Total	Effectif	44	18	08	70	
	% dans limites	100%	100%	100%	100%	

$P < 0,05$, il existe une association significative entre le siège de la tumeur et le caractère complet ou pas de l'exérèse.

2.7 Association entre la localisation tumorale et la taille de la tumeur

Tableau 33: Association entre la localisation tumorale et la taille de la tumeur

Siège			Taille T					Total	Valeur de P
			T1	T2	T3	T4	Tx		
Cavité buccale	Effectif		02	09	09	04	14	38	0,002
	% dans T		28.6%	56.3%	52.9%	26.7%	93.3%	54.3%	
Larynx	Effectif		05	07	08	11	01	32	
	% dans T		71.4%	43.8%	47.1%	73.3%	6.7%	45.7%	
Total	Effectif		07	16	17	15	15	70	
	% dans T		100%	100%	100%	100%	100%	100%	

$P < 0,05$, il existe une association significative entre le siège de survenue et la taille de la tumeur.

2.8 Association entre la localisation tumorale et le nombre de ganglions envahis

Tableau 34: Association entre la localisation tumorale et le nombre de ganglions envahis

Siège			N					Total	Valeur de P
			N0	N1	N2	N3	Nx		
Cavité buccale	Effectif		12	04	04	02	16	38	0,251
	% du total		17.1%	5.7%	5.7%	2.9%	22.9%	54.3%	
Larynx	Effectif		18	02	02	00	10	32	
	% du total		25.7%	2.9%	2.9%	0.0%	14.3%	45.7%	
Total	Effectif		30	06	06	02	26	70	
	% du total		42.9%	8.6%	8.6%	2.9%	37.1%	100%	

$P > 0,05$, il n'existe pas de dépendance entre le siège de survenue et le nombre de ganglions envahis.

2.9 Association entre la taille de la tumeur et l'état des limites d'exérèse

Tableau 35: Association entre la taille de la tumeur et l'état des limites d'exérèse

Taille tumorale		Limites			Total	Valeur de P
		Complètes	Incomplètes	Non précisées		
T1	Effectif	06	01	00	07	0,002
	% dans limites	13.6%	5.6%	0.0%	10.0%	
T2	Effectif	11	05	0	16	
	% dans limites	25.0%	27.8%	0.0%	22.9%	
T3	Effectif	12	04	01	17	
	% dans limites	27.3%	22.2%	12.5%	24.3%	
T4	Effectif	12	03	00	15	
	% dans limites	27.3%	16.7%	0.0%	21.4%	
Tx	Effectif	03	05	07	15	
	% dans limites	6.8%	27.8%	87.5%	21.4%	
Total	Effectif	44	18	08	70	
	% dans limites	100%	100%	100%	100%	

P < 0,05, il existe une association significative entre la taille de la tumeur et l'état des limites d'exérèse.

2.10 Association entre la taille tumorale et la présence d'emboles vasculaire

Tableau 36: Association entre la taille tumorale et la présence d'emboles vasculaire

Taille		Emboles		Total	Valeur de P
		Absent	Présent		
T1	Effectif	07	00	07	1,82
	% dans emboles	11.5%	0.0%	10.0%	
T2	Effectif	15	1	16	
	% dans emboles	24.6%	11.1%	22.9%	
T3	Effectif	15	02	17	
	% dans emboles	24.6%	22.2%	24.3%	
T4	Effectif	10	05	15	
	% dans emboles	16.4%	55.6%	21.4%	
Tx	Effectif	14	01	15	
	% dans emboles	23.0%	11.1%	21.4%	
Total	Effectif	61	09	70	
	% dans emboles	100%	100%	100%	

P > 0,05 il n'existe pas de dépendance entre la taille tumorale et la présence d'emboles vasculaires.

2.11 Association entre la taille tumorale et le degré de différenciation

Tableau 37: Association entre la taille tumorale et le degré de différenciation

Taille tumorale		Différenciation		Total	Valeur de P
		Bien différencié	Moyen différencié		
T1	Effectif	07	00	07	0,448
	% dans différenciation	13.5%	0.0%	11.3%	
T2	Effectif	10	02	12	
	% dans différenciation	19.2%	20.0%	19.4%	
T3	Effectif	11	04	15	
	% dans différenciation	21.2%	40.0%	24.2%	
T4	Effectif	14	01	15	
	% dans différenciation	26.9%	10.0%	24.2%	
Tx	Effectif	10	03	13	
	% dans différenciation	19.2%	30.0%	21.0%	
Total	Effectif	52	10	62	
	% dans différenciation	100%	100%	100%	

P > 0,05, il n'existe pas de dépendance entre la taille tumorale et le degré de différenciation

2.12 Association entre la taille tumorale et le nombre de ganglions envahis

Tableau 38: Association entre la taille tumorale et le nombre de ganglions envahis

Taille tumorale (T)		Nombre de ganglions (N)					Total	Valeur de P
		N0	N1	N2	N3	Nx		
T1	Effectif	03	00	00	00	04	07	0,19
	% dans N	10.0%	0.0%	0.0%	0.0%	15.4%	10.0%	
T2	Effectif	11	01	00	01	03	16	
	% dans N	36.7%	16.7%	0.0%	50.0%	11.5%	22.9%	
T3	Effectif	08	01	04	01	03	17	
	% dans N	26.7%	16.7%	66.7%	50.0%	11.5%	24.3%	
T4	Effectif	05	03	02	00	05	15	
	% dans N	16.7%	50.0%	33.3%	0.0%	19.2%	21.4%	
Tx	Effectif	03	à1	00	00	11	15	
	% dans N	10.0%	16.7%	0.0%	0.0%	42.3%	21.4%	
Total	Effectif	30	0006	6	2	26	70	
	% dans N	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

P> 0,05, il n'existe pas une dépendance entre la taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis.

2.13 Association entre le degré de différenciation et le nombre de ganglions envahis

Tableau 39: Association entre le degré de différenciation et le nombre de ganglions envahis

Différenciation		Nombre de ganglions (N)					Total	Valeur de P
		N0	N1	N2	N3	Nx		
Bien différencié	Effectif	20	05	04	02	21	52	0,340
	% dans N	76.9%	100%	66.7%	100%	91.3%	83.9%	
Moyen différencié	Effectif	06	00	02	00	02	10	
	% dans N	23.1%	0.0%	33.3%	0.0%	8.7%	16.1%	
Total	Effectif	26	05	06	02	23	62	
	% dans N	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

P> 0,05, il n'existe pas de dépendance entre le degré de différenciation et le nombre de ganglions envahis.

2.14 Association entre le degré de différenciation et la présence d'embolies vasculaires

Tableau 40: Association entre le degré de différenciation et la présence d'embolies vasculaires

Différenciation		Embolies vasculaires		Total	Valeur de P
		Absent	Présent		
Bien différencié	Effectif	95	08	103	1,00
	% dans embolies	81.2%	88.9%	81.7%	
Moyen différencié	Effectif	21	01	22	
	% dans embolies	17.9%	11.1%	17.5%	
Peu différencié	Effectif	01	00	01	
	% dans embolies	0.9%	0.0%	0.8%	
Total	Effectif	117	09	126	
	% dans embolies	100%	100%	100%	

P> 0,05, il n'existe pas une dépendance entre le degré de différenciation et la présence d'embolies tumorales.

2.15 Association entre le degré de différenciation et la présence de foyers d'engainement péri-nerveux

Tableau 41: Association entre le degré de différenciation et la présence de foyers d'engainement péri-nerveux

Différenciation		Engainement		Total	Valeur de P
		Absent	Présent		
Bien différencié	Effectif	88	15	103	0,007
	% dans engainement	86.3%	62.5%	81.7%	
Moyen différencié	Effectif	14	08	22	
	% dans engainement	13.7%	33.3%	17.5%	
Peu différencié	Effectif	00	01	01	
	% dans engainement	0.0%	4.2%	0.8%	
Total	Effectif	102	24	126	
	% dans engainement	100%	100%	100%	

$P < 0,05$, il existe une association significative entre le degré de différenciation et la présence de foyers d'engainement péri-nerveux.

2.16 Association entre la présence d'emboles vasculaires et d'engainement péri-nerveux

Tableau 42: Association entre la présence d'emboles vasculaires et d'engainement péri-nerveux

Emboles		Engainement		Total	Valeur de P
		Absent	Présent		
Absent	Effectif	129	20	149	0,00
	% dans engainement	97.7%	74.1%	93.7%	
	% du total	81.1%	12.6%	93.7%	
Présent	Effectif	03	07	10	
	% dans engainement	2.3%	25.9%	6.3%	
	% du total	1.9%	4.4%	6.3%	
Total	Effectif	132	27	159	
	% dans engainement	100%	100%	100%	
	% du total	83%	17%	100%	

$P < 0,05$, il existe une association entre la présence d'emboles vasculaires et la présence d'engainement péri-nerveux.

ICONOGRAPHIES

Chapitre IV: iconographies



Figure 9 : Pièce d'hémi-mandibulectomie gauche pour un CE gingival. Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.



Figure 10 : Pièce de résection linguale pour un CE de la pointe de la langue. Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine..



Figure 11 : Pièce de laryngectomie totale pour un CE glotto-susglottique ulcéro-bourgeonnant et infiltrant du Larynx. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU de Constantine.

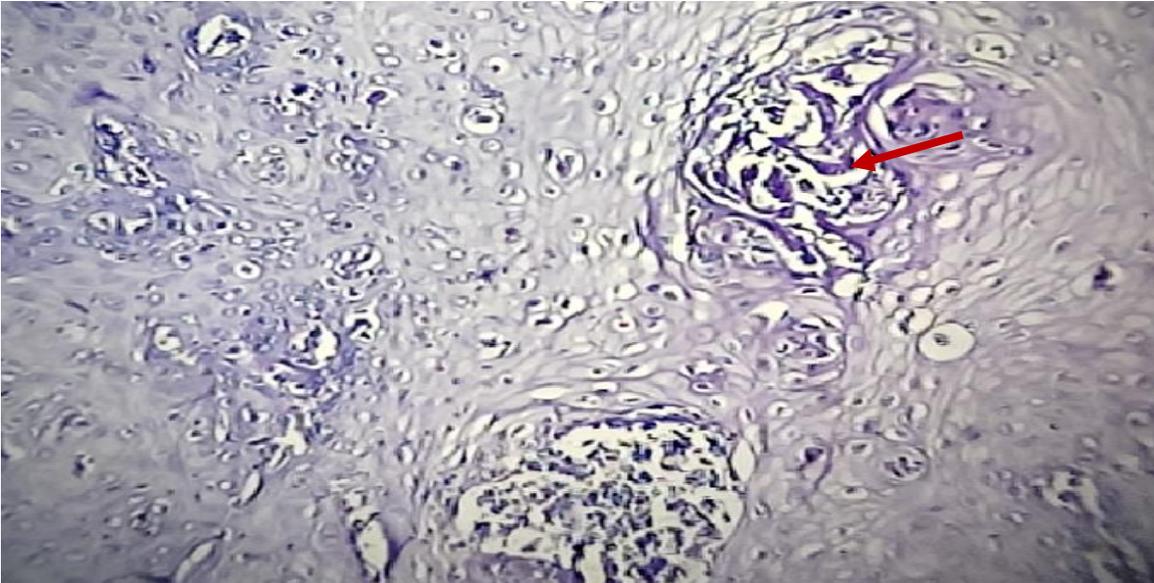


Figure 12 : CE bien différencié kératinisant (flèche) de la lèvre inférieure (coloration HE x 10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

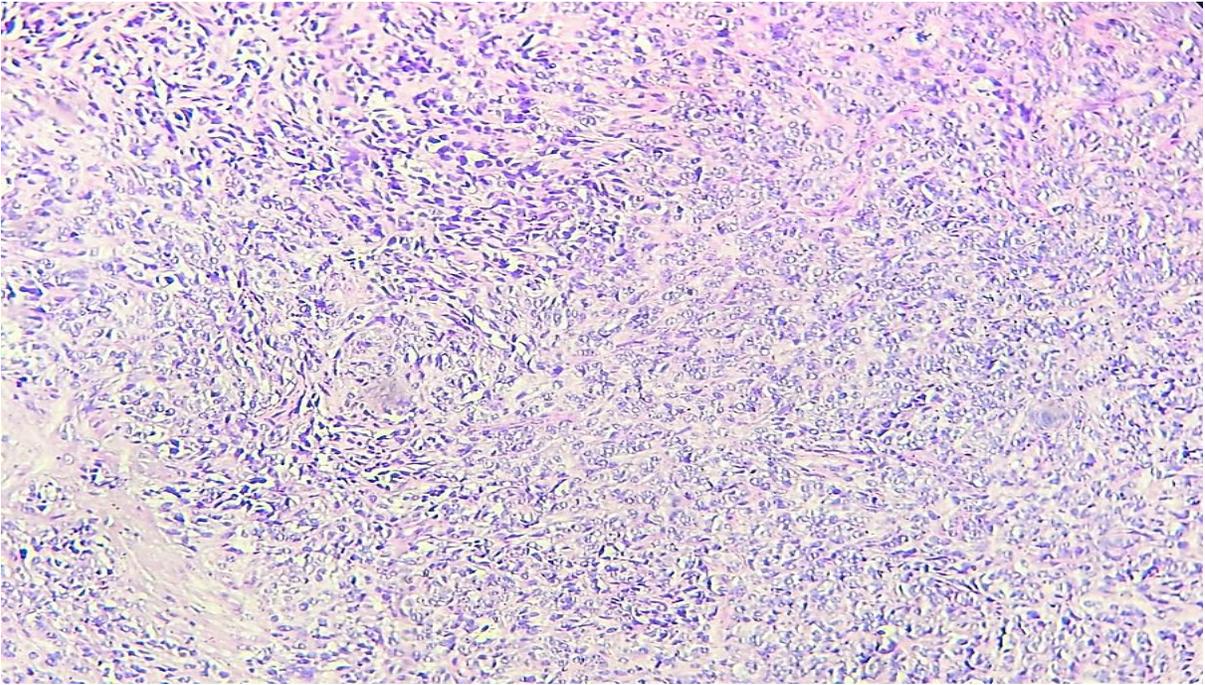


Figure 13: CE à cellules fusiformes du larynx (HE x 10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

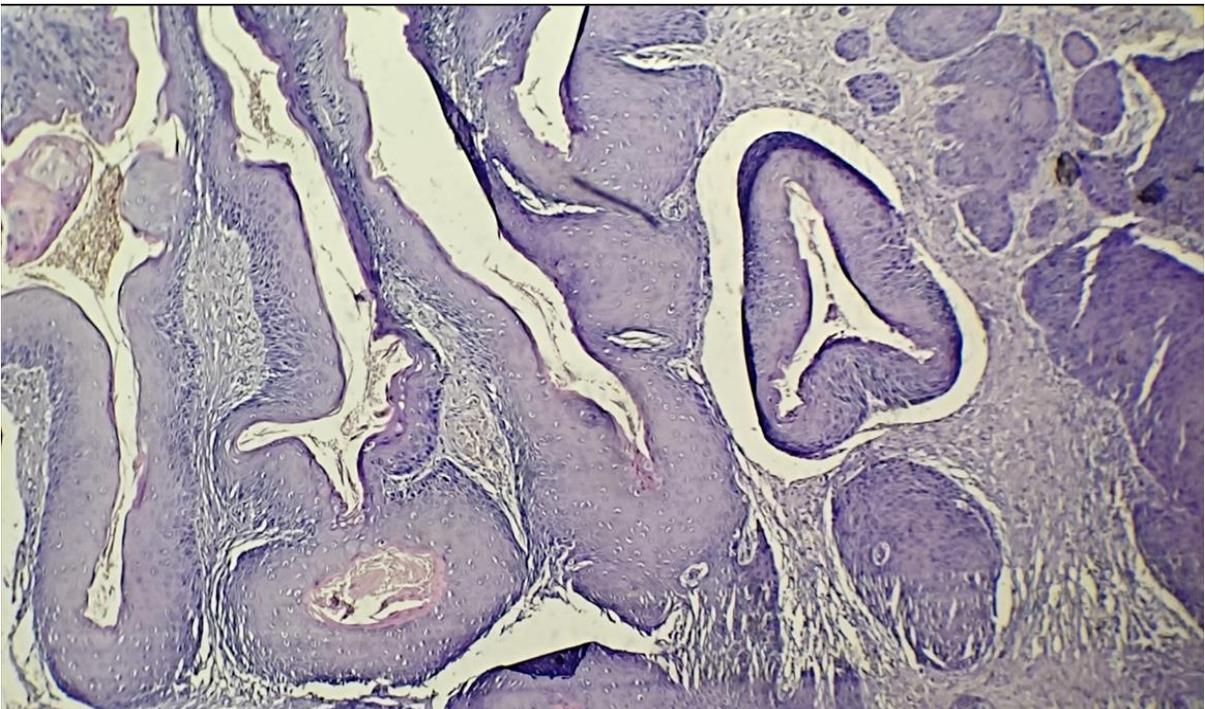


Figure 14: CE verruqueux du larynx (HE x4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

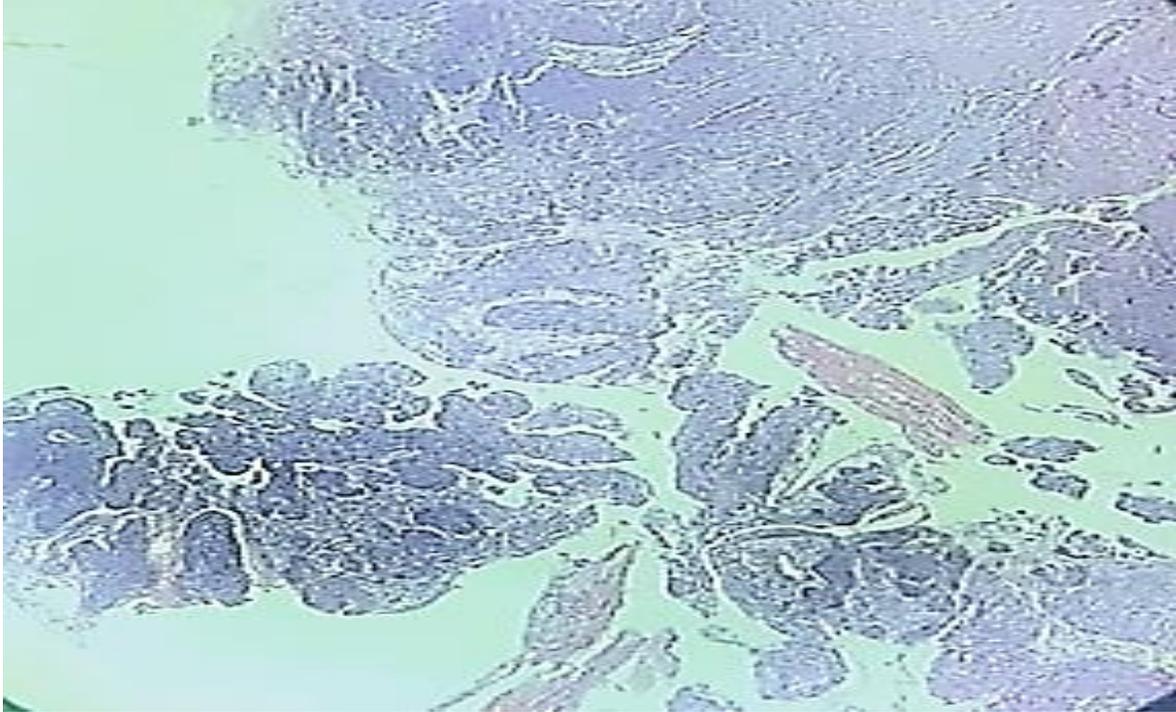


Figure 15: CE basaloïde du palais dur (HE X 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

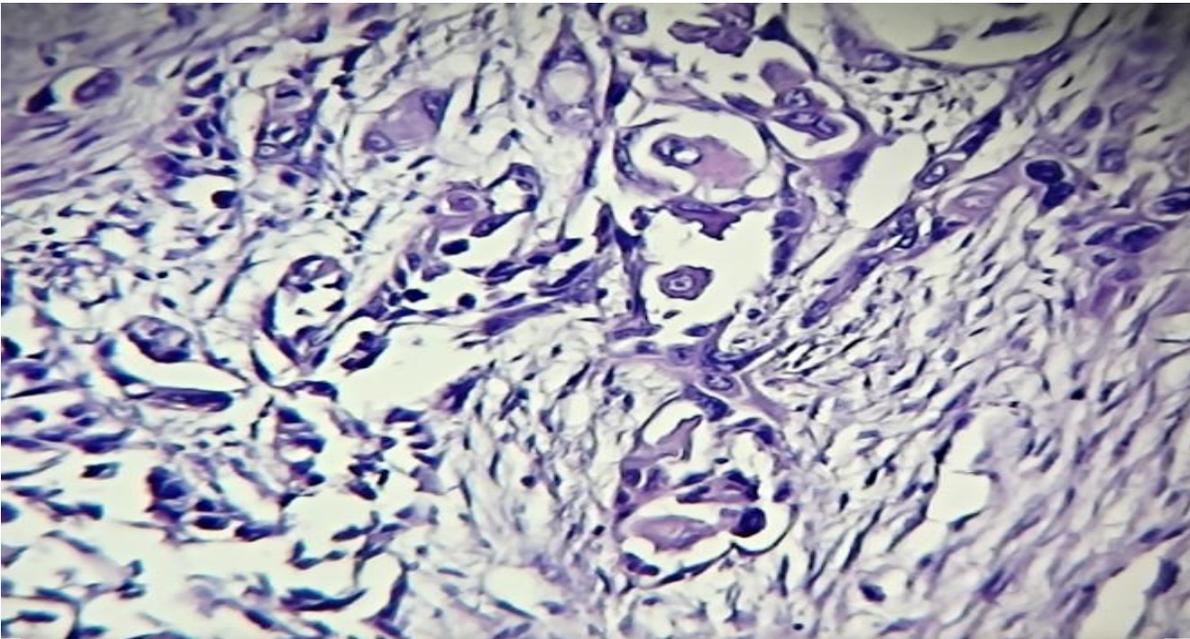


Figure 16: CE de type acantholytique (adénoïde) du larynx (HE x10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

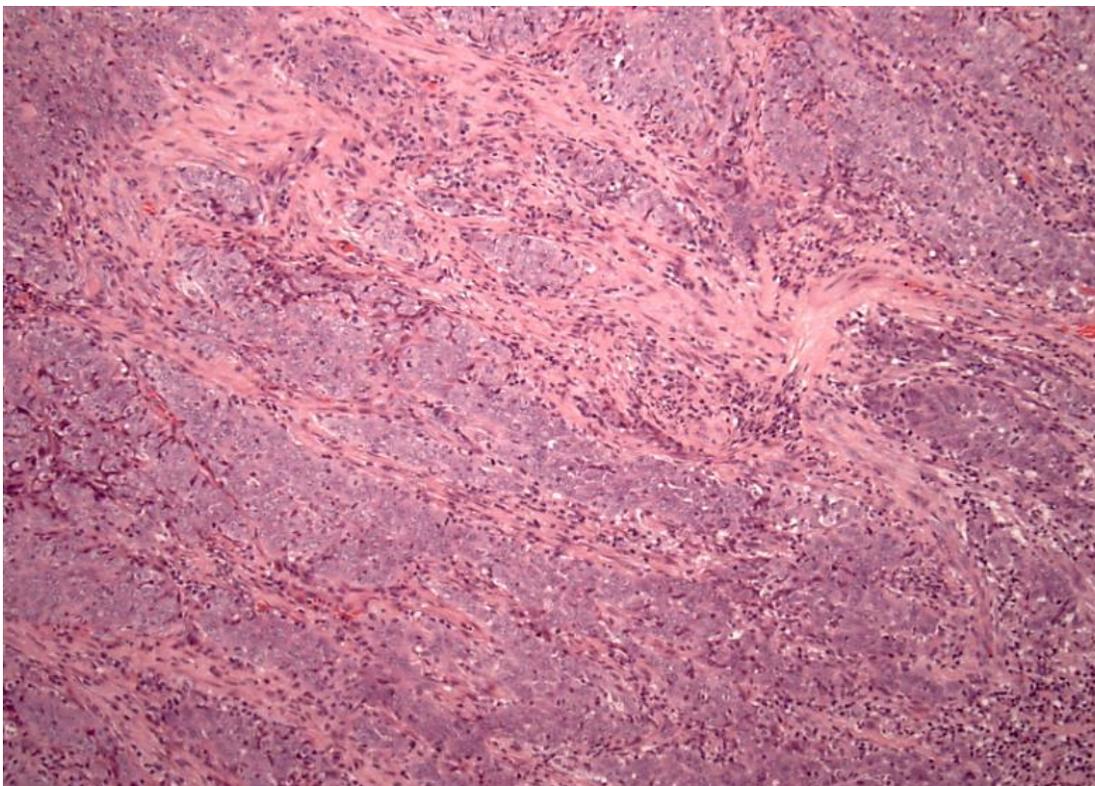


Figure 17: CE de type UCNT au niveau du nasopharynx (HE x 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

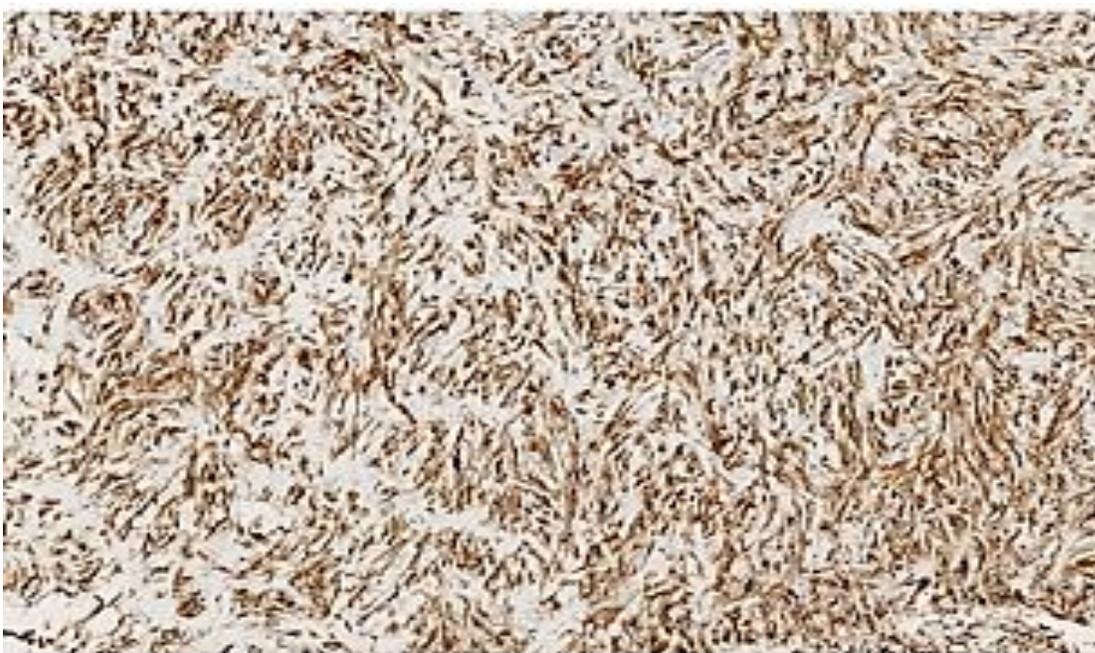


Figure 18: Pan Ck (AE1/AE3) positif cytoplasmique dans un CE à cellules fusiformes (IHC x 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

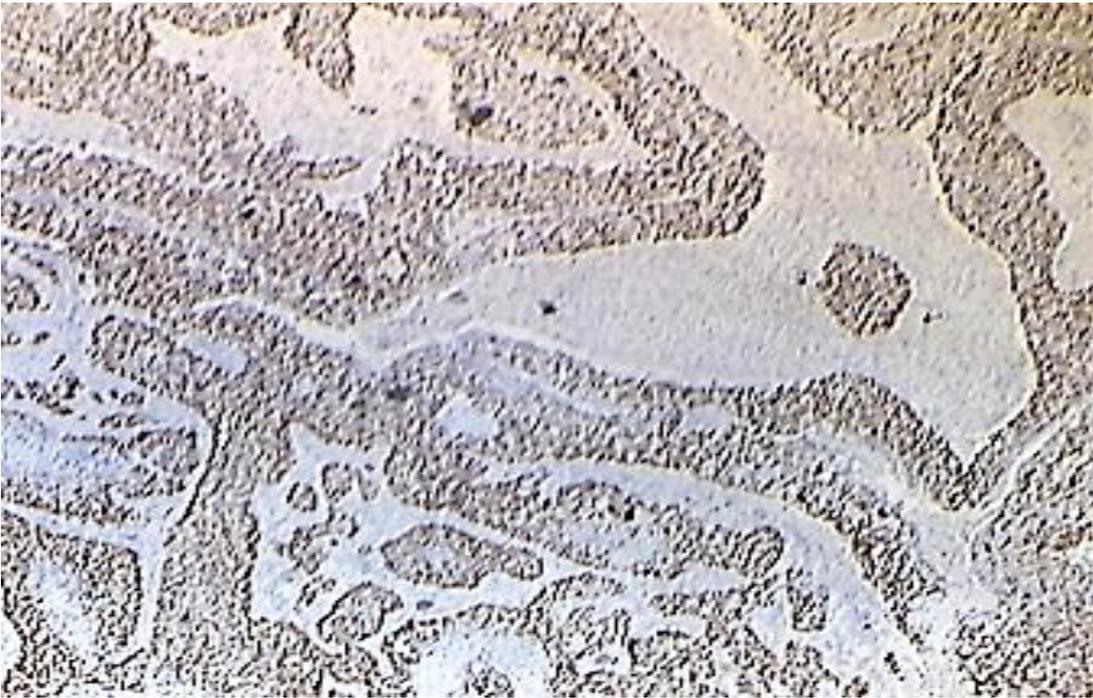


Figure 19: P63 positif nucléaire dans un CE basaloïde (IHC x4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

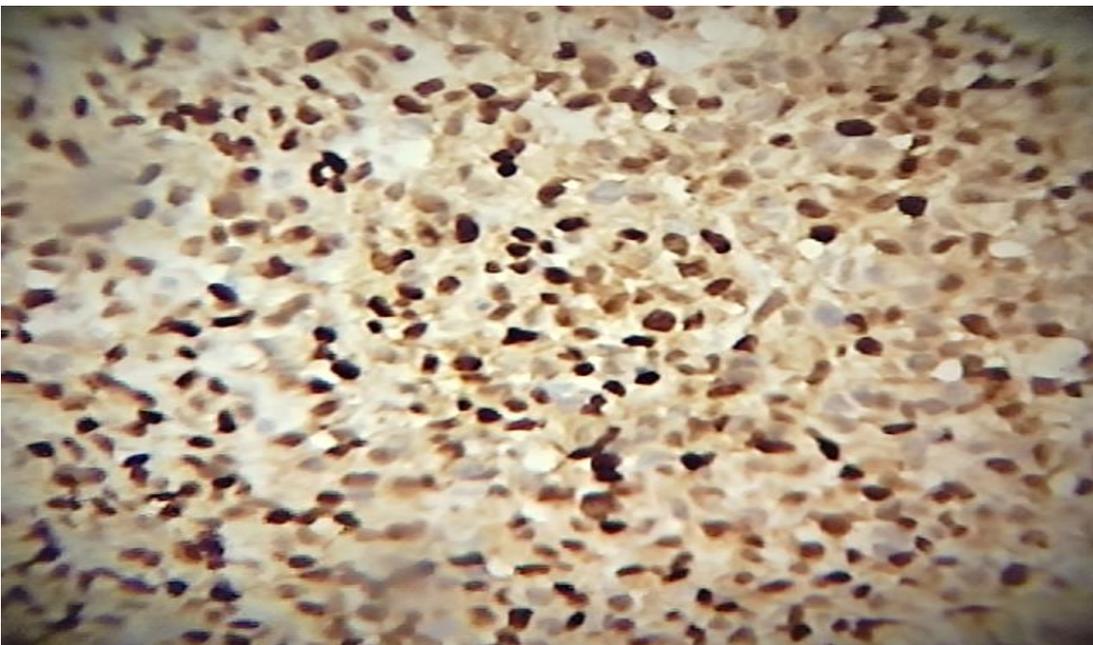


Figure 20: P63 positif nucléaire dans un UCNT. (IHC x 40). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

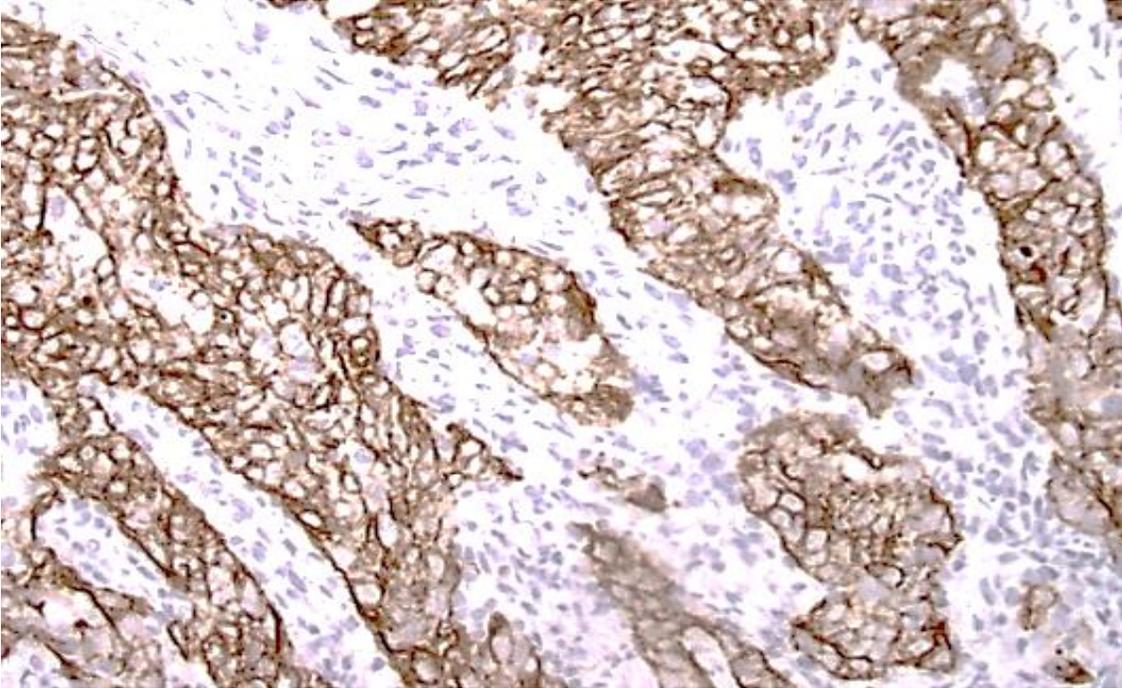


Figure 21: CK5/6 positif cytoplasmique dans un UCNT. (IHC x 10). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

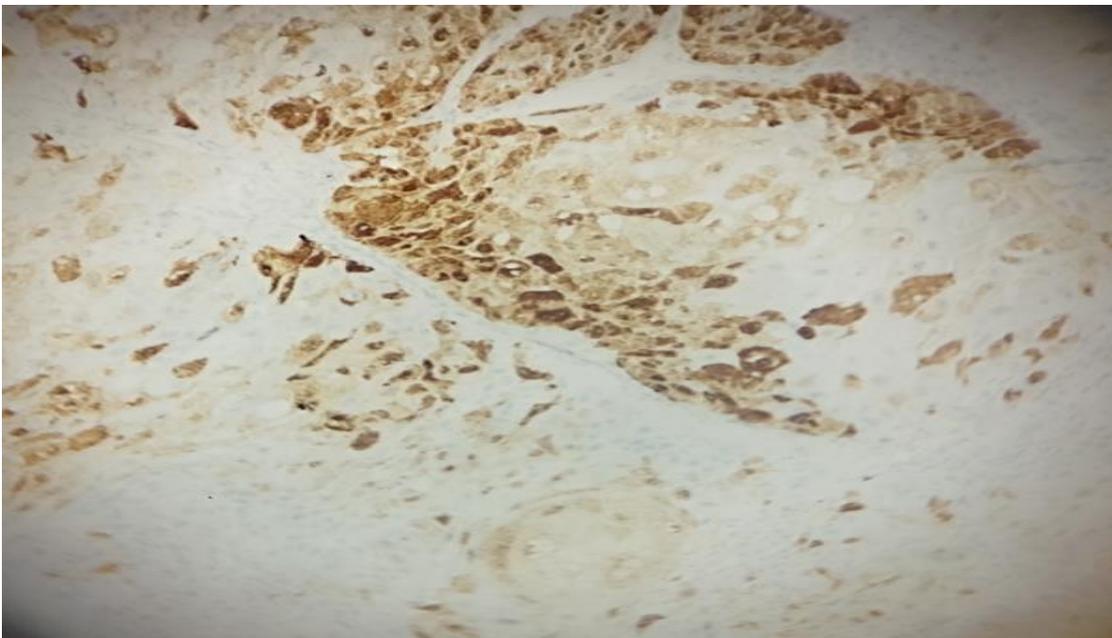


Figure 22: Marquage cytoplasmique et nucléaire modéré ou intense évalué à 40% des cellules tumorales (IHC x 4). Service d'anatomie et cytologie pathologiques- pathologie moléculaire du CHU de Constantine.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Chapitre V: Discussion et commentaires

Ce travail a la particularité d'être un des rares travaux à avoir étudié les caractéristiques épidémiologiques, anatomo-cliniques et étiologiques du carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en Algérie et dans les pays maghrébins.

Notre étude, menée sur une période de trois ans, a porté sur 159 cas atteints de CE des VADS, reçus essentiellement des services de chirurgie maxillo-faciale et d'ORL du CHUC.

Les informations ont été recueillies à partir des fiches de demande d'examen anatomo-pathologique qui ont été adaptées à notre étude (annexe 1), des comptes rendus établis au niveau de notre laboratoire ainsi que les dossiers cliniques des patients au niveau du service d'origine.

Au terme de notre travail, nos résultats ont été confrontés aux données de la littérature.

1. Prévalence du CE des VADS

Selon les estimations du Globocan 2022, l'Algérie est parmi les pays où l'incidence annuelle est la plus faible, estimée à moins de 07 nouveaux cas par 100.000 habitants [11].

Différentes définitions du cancer de la tête et du cou ont été proposées dans la littérature, la plus retenue est celle de la classification internationale des maladies ; la dixième révision (ICD-10) [117]. Cette classification reflète les différences cliniques, thérapeutiques et pronostiques de chaque localisation tumorale et lui contribue un code différent ; il s'agit notamment de la lèvre, de la cavité buccale (C00-C06), du pharynx (y compris l'oropharynx [C09-C10], l'hypopharynx [C12-C13] et le nasopharynx [C11]), du larynx (C32) et des glandes salivaires (C07-C08) (annexe 2) [1].

Le service nationale de la santé (NHS) britannique adhère à cette classification et identifie une trentaine de sites anatomiques qui peuvent être à l'origine d'un cancer au niveau de la tête et du cou [118].

D'autres classifications ; comme celles de l'Institut National du Cancer (INCa), de IARC et de Cancer Research United Kingdom (CRUK) sont démarquée par certaines différences dans la classification du cancer de la tête et du cou, particulièrement ; par l'inclusion de

l'œsophage dans la classification de (CRUK) [119]. Moins fréquemment, le cancer thyroïdien a été inclus dans certaines études cliniques [1].

En raison des disparités existantes entre les différentes classifications, une identification des différents sites anatomiques étudiés dans notre travail, a été effectuée en précisant le code ICD-10, de toutes les tumeurs de type épidermoïde développées à partir de la muqueuse des VADS de la tête et du cou.

Le CE reste l'entité la plus fréquente et représente plus de 90% des tumeurs atteignant l'ensemble des localisations anatomiques au niveau de la tête et du cou[1] [120]. Cependant, des taux de CE assez différents ont été rapportés dans de nombreuses études menées à travers le monde (tableau 43).

Dans notre étude, le CE représentait 92,44 % de toutes les tumeurs malignes de la tête et du cou. Ce taux se rapprochait de celui des études algérienne de Amourache (93%)[121], allemande de Dittberner (84,9%) [122], et indienne de Alam (97%) [123].

Tableau 43: Taux du CE de la tête et du cou selon les différentes études

Étude	Pays	Nombre d'échantillon	Prévalence du CE (%)
Oudjehih et al[124]	Algérie (Batna)	192	59
Khouani et al [125]	Algérie (Ouest)	1124	53,46
Amourache et al [121]	Algérie (Est)	141	93
Khouchani et al [126]	Maroc	1702	55,76
Kerouad et al [127]	Maroc	201	55,7
Djomou et al [128]	Cameroun	131	52
Dittberner et al [122]	Allemagne	8288	84,9
Alam et al [123]	India	850	97
Notre étude	Algérie (Constantine)	159	92,44

Les autres études ont montrés des taux inférieurs à celui de notre série : : celles ;en Algérie de Oudjehih (59%) [124] et de Khouani (53,46%) [125], de Khouchani (55,76%) [126], et

Kerouad (55,7%) au Maroc [127] et de Djomou (52%) au Cameroun [128]. Ceci peut être du; d'une part, à la disparité des sites anatomiques inclus dans leurs études. En effet : l'étude de Khouchani a inclus la thyroïde, les glandes salivaires et les métastases ganglionnaires de primitif inconnu [126] et celle de Djomou a inclus la peau cervico-faciale et la trachée [128]. Dittberner a étudié, en plus de la muqueuse des VADS, les glandes salivaires et l'oreille [122], tandis qu'Amourache a inclus les glandes salivaires principales et l'œsophage cervical qui a été également pris en considération par Khouani [121] [125]. Le reste des séries a traité uniquement le cancer des voies aérodigestives supérieures [123][124] [127].

D'autre part, on remarque que certaines études ; surtout cliniques, ont considéré que l'UCNT ; au niveau du nasopharynx est une entité différente du CE, ce qui a fait diminuer le taux de ce dernier : dans celle de Khouchani, l'UCNT représentait 24,38% des tumeurs [126], celle de Oudjehih (32%)[124], celle de Kerouad (35,3%) [127], Djomou (13%) [128]. Également, l'étude de Khouani n'a pris en considération que le CE bien différencié, le reste des variantes histologiques ont été inclus dans la case « autres entités » [125].

Dans notre étude, la classification des différentes variantes histologiques du CE de la tête et du cou adoptée était celle de la quatrième édition de la classification OMS de 2017, qui est toujours maintenue dans la cinquième édition de 2022, et qui considère que l'UCNT est une variante peu différenciée et non kératinisante du CE spécifique au nasopharynx [72] [129].

2. Répartition selon le sexe

Globalement, le CE des VADS est plus fréquent chez le sexe masculin [12] [117], ceci pourrait être expliqué ; d'une part par les différences endogènes ; biologiques et exogènes entre les deux sexes, telles que les modalités d'exposition aux différents facteurs cancérigènes [130] [131]. D'autre part, l'ensemble des études menées dans les zones maghrébines et arabomusulmanes ont démontrés que le taux de consommation de tabac et d'alcool qui est, pour des raisons religieuses et sociales, beaucoup plus bas chez la femme que chez l'homme [124] [127].

Cependant, même après ajustement de ces facteurs de risque, les hommes présentent toujours une incidence plus élevée de cancer. Les hormones sexuelles peuvent jouer un rôle essentiel dans la carcinogénèse et la susceptibilité au cancer: les androgènes sont significativement associés à une prévalence plus élevée du cancer chez les hommes ; les

œstrogènes semblent exercer des effets protecteurs chez les femmes. Cependant, comme l'incidence de la plupart des cancers est plus élevée même chez les enfants et les adolescents de sexe masculin, les hormones sexuelles n'expliquent pas entièrement la disparité entre les sexes [132]. IL a été également suggéré que les différences sexuelles dans les réponses immunitaires; humorales et à médiation cellulaire à l'infection virale pourraient expliquer les différences de prévalence du cancer. En général, les femmes développent des réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire plus fortes que les hommes tout au long de leurs vies. Les différences dans la régulation de la réponse immunitaire et la charge infectieuse peuvent contribuer aux différences entre les sexes dans l'incidence du cancer, y compris le cancer associé au virus HPV [133].

IL a été démontré dans plusieurs études que le sexe est également considéré, comme un facteur pronostique; notamment de survie. En effet, les femmes présentaient une survie plus longue que les hommes [134] [135].

Nos résultats démontraient une forte prédominance masculine, avec un sexe ratio de 6:1, et se rapprochent des résultats de l'étude indienne de Chauhan (Sexe ratio 8 :1) [140]. Les autres séries ont aussi montré une prédominance des patients du sexe masculin, même si ces taux demeurent inférieurs aux nôtres. (tableau 44).

Tableau 44: Répartition du CE de VADS selon le sexe dans les différentes études

Etude	Pays	Effectif	Hommes	Femmes	Sexe ratio
			%	%	H:F
Aswani et al [67]	Kenya	160	73,1	26,9	2:1
Atfe et Addul-hamid [135]	Yémen	100	71,0	29,0	2:1
Khasawneh et al [137]	Jordanie	61	77,0	23,0	3:1
Gavid et al [138]	France	200	100,0	00,0	/
Augustin et al [139]	France	372	79,0	21,0	3,5:1
Smith et al [140]	Ecosse	20 850	70,5	29,5	2:1
Chauhan et al [141]	Inde	500	89,4	10,6	8:1
Miao et al [142]	Chine	576	62,8	37,2	1,5:1
Fakhry et al [143]	USA	98 856	73,1	26,9	2,5:1
Arantes et al [144]	Brésil	37 121 CPI: 207 CPU:36 914	81,0	19,1	4:1
Notre étude	Algérie	159	86,2	13,8	6:1

CPI : cohorte privée, CPU : cohorte publique

3. Répartition selon l'âge

L'augmentation de l'espérance de vie à travers le monde, a fait augmenter l'incidence de globale de certaines pathologies, comme le cancer, qui est de plus en plus fréquent dans des populations plus âgées[145]. Selon différentes études, le CE des VADS non lié à l'HPV touche essentiellement l'adulte âgé de plus de 60 ans [12] [146].

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue ; de toutes localisations confondues était de 61,5 ans, la médiane d'âge était de 62 ans avec des extrêmes de 22 ans et de 86 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 60-69 ans, et 79,9% des patients avaient plus de 50 ans.

Nos résultats se rapprochaient de ceux retrouvés dans plusieurs études comme celle des deux études françaises de Gavid (61,3 ans) [138] et d'Augustin (63 ans) [139], l'étude chinoise de Miao (60 ans) [142] et brésilienne de Arantes (61,2 ans et 66,9 ans) [144]. Par rapport à la tranche d'âge la plus touchée, Chauhan rapportait un pic de fréquence dans la tranche d'âge

entre 41-50 ans suivit par la tranche d'âge entre 61-70 ans [141]. Dans l'étude faite aux états unis de Fakhry, 87% des patients avaient un âge supérieur ou égal à 50 ans [143].

Cependant, des moyennes ou des médianes inférieures aux nôtres ont été rapportées dans l'ensemble des études africaines et du moyen orient étudiées : celles faites au Yémen de Atef et Abdul-hamid (53,2 ans) [136] et au Kenya de Aswani (51,6 ans) [67]. Cette différence pourrait être expliquée par l'inclusion de patients dont l'âge est inférieur à 18 ans dans leurs séries, d'autant plus qu'il existait une association de plusieurs facteurs de risque à la fois. Le bas niveau socio-économique est l'un des facteurs étiologique incriminés dans la survenue du CE des VADS comme il avait été observé au Maroc dans la série de kreouad qui caractérisait 74,1% de la population étudiée [127].

La consommation à un âge encore jeune de certaines substances cancérigènes comme le quat et la noix de bétel est considérée comme une habitude sociale dans certaines populations africaines et orientales comme celle dans l'étude de Atef et Abdul-hamid dont 74% des patients étaient des consommateurs de quat [136].

L'âge de survenue du CE lié à l'HPV des VADS est inférieur à celui du CE HPV négatif et touche surtout le sujet jeune [131][147]. Ceci pourrait expliquer la moyenne d'âge plus diminuée dans la série jordanienne de Khasawneh (57 ans) ou 31,1% des malades étaient HPV positifs [137] (Tableau 45).

L'âge moyen de survenue chez les deux sexes était presque égal dans notre série : 61,61 ans chez l'homme, et 61,27 ans chez la femme. , le nombre de cas le plus élevé a été enregistré pour la tranche d'âge entre 60 et 69 ans suivis par la tranche d'âge entre 50 et 59 ans et 70-79 ans : 30,8%, 20,1% et 18,6%. Ce mode de distribution était similaire chez les hommes, cependant; les femmes présentaient une prédominance de fréquence entre 40 et 49 ans (27, 3%), suivi par les tranches d'âge 60-69 et 70-79 ans (22,7% chacun). Ces résultats étaient statistiquement non significatifs: l'âge de survenue du CE des VADS est élevé indépendamment du genre des patients ($p=0,45$).

Différents résultats ont été enregistrés dans la littérature : la moyenne d'âge des hommes et des femmes ; respectivement, était de 60 ans et 47 ans dans la série de Smith [140], et de 51,7ans et 56,7 ans dans la série yéménite [136]. Dans la série de indienne de Chauhan, les malades ; chez les deux sexes, présentaient un maximum d'effectif entre 51 ans et 60 ans [141].

Tableau 45: Moyenne et/ou médiane d'âge des patients atteints du CE des VADS selon différentes études

Etude	Pays (ville)	Moy ou Mne d'âge (extrêmes)
Aswani et al [67]	Kenya	Moy 51,6 ans (16-78 ans)
Atef et Abdul-hamid [136]	Yémen(Aden)	Moy 53,2 ans ±14,7 (36-54 ans) H : 51,7 ans, F : 56,7 ans
Khasawneh et al [137]	Jordanie	Moy 57 ans (18-83 ans)
Gavid et al [138]	France	Moy 61,3 ans±12
Augustin et al [139]	France	Moy 63 ans (24- 97 ans)
Smith et al [140]	Ecosse	Age par siège
Miao et al [142]	Chine	Mne 60 ans
Fakhry et al [143]	USA	Age par siège et tranche
Arantes et al [148]	Brésil	Moy 66,9 ans
Notre étude	Algérie (Constantine)	Moy 61,56 ans (22-86 ans) Mne 62 ans

Moy : moyenne, Mne : Médiane, H : homme, F : femme.

Ces disparités des caractéristiques d'âge liées aux sexes pourraient être expliquées par le taux faible des patients du sexe féminin dans l'ensemble des études présentées, ne permettant pas une étude précise des caractéristiques épidémiologiques du CE des VADS chez les femmes, d'autant plus que peu d'études se sont intéressées à l'impact du sexe dans la survenue du CE des VADS.

Dans notre série, les malades dont l'âge est inférieur à 50 ans représentaient 20,12 %. L'atteinte des sujets jeunes surtout de moins de 45 ans pourrait être liée ; en plus de la consommation du tabac et d'alcool, aux infections virales, aux facteurs génétiques et immunitaires et à l'irritation prolongée de la muqueuse.

Le CE des VADS chez le sujet jeune semble présenter une entité différente de celle du sujet âgé aussi bien sur le plan génétique que pronostique [149].

L'âge de survenue reste globalement élevé pour les différents sièges de survenue [1]. Cette constatation était statistiquement significative dans notre étude (p=0,00).

4. Répartition selon la localisation tumorale

Le siège de survenue du CETC constitue un facteur pronostique aussi bien pour le degré d'extension locorégionale que pour l'évolution métastatique, surtout ganglionnaire [150].

La prépondérance des différentes localisations anatomiques diffère largement d'une étude à une autre (tableau 46).

Tableau 46: Répartition de la localisation du CE des VADS selon les différentes études

Etude (pays)	Effectif	CB%	Larynx%	ORP%	NSP%	HYP%	CNS%
Aswani et al (Kenya) [67]	160	8.8	29.4	5,0	38.8	6,9	11.3
Atef et Abdul-Hamid (Yemen) [136]	100	38	12	2	45	3	00
Khasawneh et al (Jordanie) [137]	61	44,3	36	19,7	00	00	00
Gavid et al (France) [138]	200	16,5	36,5	34,5	1,5	2,8	00
Augustin et al (France) [139]	372	8	41	36	16	12	00
Miao et al (Chine) [142]	576	80,2	17,7	1,6	NP	NP	NP
Chauhan et al (Inde) [141]	500	58,40	17,20	13,40	4,00	7,00	00
Fakhry et al (USA) [143]	98 856	29,1	28,61	31,1	NP	NP	NP
Arantes et al (Brésil) [144]	CPI	26,1	24,2	42,5	00	7,2	00
	207	37,1	31,2	24,6	NP	5,8	NP
	CPU 36 914						
Notre étude	159	36,6	50,3	1,3	11,3	00	0,6

CB : cavité buccale, ORP : oropharynx, NSP : naso-pharynx, HYP : HYPopharynx, CNS : cavités naso-sinusiennes, NP : non précisé, CPU : cohorte publique, CPI : cohorte privée

Ces variations géographiques en matière de localisation tumorale reflète les variations épidémiologiques entre ; d'une part, les différents facteurs de risques classiques et d'autres part la prévalence du virus HPV et son rôle dans la survenue de la maladie [1] [12].

Dans notre série, le siège de survenue représentait une association significative avec le sexe et l'âge (P= 0,00).

4.1 Le carcinome épidermoïde du larynx et de l'hypopharynx

Selon les statistiques globales du cancer du Globocan 2022, Le cancer du larynx représente 01% de tous les cancers avec une incidence annuelle de 184 615/ 100 000 habitants [11]. C'est le cancer le plus fréquent de la tête et du cou et constitue 30-40% de toutes les tumeurs malignes dans cette localisation[151]. Le CE est de loin le type histologique le plus fréquent [76].

Le registre du cancer de la wilaya de Constantine de 2019 estime que l'incidence annuelle du cancer du larynx est de 14 cas chez l'homme et aucun cas a été enregistré chez la femme [152]. Dans notre série, il représentait 50,3% des cas, ainsi que dans les deux études françaises : Gavid (36,5%) [138] et Augustin (41%) [139].

La localisation laryngée de CE est plus fréquente chez l'homme avec une incidence géographique mondiale de sept fois plus élevée [151]. Dans notre étude, 49,1% des hommes avait un CE du larynx ; ce qui représentait 97,5% des malades atteints du CE laryngé contre ; seulement, 1,3% des femmes avec un sexe ratio de 39.

Cette prédominance masculine a été observée dans de différentes études : dans celles de l'étude algérienne de Kariche (89,8%) [153], indienne de Chauhan (un sexe ratio H/F de 7,6) [141], tunisienne de Ben Elhadj (95,7%) [154], congolaise Dzon (96%) [155], norvégienne de Brandstorp-Boesen (86,2%) [162], brésilienne de Carvalho (88,2%) [156], chinoise de Chen (97,7%) [157], iranienne de Atighchi (90,9%) [158], et celle de Rivière aux Etats-unis (93,4%) [159].

Le principal facteur qui pourrait expliquer la grande disparité en matière de prévalence et d'incidence par rapport au genre est l'augmentation du niveau de consommation d'alcool et de tabac chez l'homme [124][150][160]. D'autres facteurs comme une prédisposition génétique

ou une influence hormonale ont été également suggérées. En effet, le larynx a été considéré comme un organe hormono-dépendant en raison des modifications physiologiques observées lors de la puberté et le cycle menstruel et l'expression du récepteur ER α 36, qui est un récepteur membranaire promoteur de cancer [161]. En contrepartie, aucune différence biologique ou immunohistochimique dans l'expression de ce récepteur a été détectée ; in vivo ou in vitro entre les deux sexe [162].

Dans certaines séries le nombre de malades non tabagiques atteints du CE du larynx était plus élevé que les malades tabagiques ; de même, une diminution de la différence dans l'incidence annuelle entre les deux sexe a été constatée, laissant suggérer qu'il existent d'autres facteurs de risques qui sont responsables de la survenue de la maladie [162]. Selon la Société Américaine du Cancer, les principaux facteurs de risque du cancer du larynx ; autres que le tabac et l'alcool sont : le réflexe gastro-œsophagien, le syndrome de Plummer-Vinson, les anomalies anatomiques, l'exposition à la chaleur, aux produits chimiques, à l'amiante, au nickel ou aux rayonnements ionisants, ainsi que l'infection au virus HPV [151]. le rôle du microbiote dans la cancérogénèse au niveau du larynx a été ; également prouvé récemment par certaines études [133].

En matière d'âge, le pic de fréquence était située entre 60-69 ans (36,3%) suivis par la tranche d'âge entre 70-79 ans (23,8%), et seulement 2,5% des malades atteints du CE laryngé ont moins de 40 ans. ceci rejoint les résultats retrouvés par Smith (35,03% des malades ont entre 60 et 69 ans)[140]. La moyenne d'âge de nos patients était 65,07 ans, conformément aux résultats de différentes études consultées (tableau 47).

Le diagnostic du CE du larynx chez les jeunes est considéré comme rare. Très peu d'études ont traité sa survenue et sa prévalence chez les jeunes patients (< 40 ans), surtout non-buveurs et non tabagiques, principalement parce que les données doivent être collectées de manière prospective et ne peuvent être comparées que dans des établissements de soins ORL comptant une population très importante. Après 35 ans, tous les indicateurs épidémiologiques sont en constante augmentation chez les deux sexes et l'incidence des tumeurs malignes du larynx atteint un pic après 65 ans [151].

L'atteinte des différents étages glottiques diffère largement d'une étude à une autre. Dans notre étude l'atteinte glottique était la plus fréquente et représentait 49,18% des malades. Le même résultat était retrouvé chez Kariche (59,2%) [153], Carvalho (46,7%) [156], Brandstorp-Boesen (69,7%) [163] et Chen (50,94%) [157]. La localisation glottique est connue pour son meilleur pronostic par rapport aux autres étages laryngés. Les autres facteurs de risques du CE du larynx sont essentiellement : l'âge avancé du patient, le stade avancé au moment du diagnostic et l'atteinte supra-glottique [163].

La papillomatose laryngée est une lésion bénigne agressive et récurrente qui touche l'enfant et l'adulte jeune liée à une infection à l'HPV de type 6 et 11 dans 90% des cas [57]. Moins fréquemment, elle est associée à une infection par l'HPV 16 ou 18, présentant un risque élevé de transformation maligne surtout dans les formes juvéniles, qui touchent l'enfant moins de 12 ans. La forme adulte touche essentiellement l'adulte jeune entre 20-40 ans et elle est caractérisée surtout par le risque d'une extension pulmonaire et une insuffisance respiratoire aigüe [164]. La distinction entre une lésion papillaire laryngée bénigne et maligne peut se faire par examen endoscopique qui permet d'établir une classification basée sur l'étude de la vascularisation laryngée. Cependant un diagnostic de certitude ne peut se faire qu'après un examen histologique [57].

Dans notre série, un seul cas de papillomatose laryngée a été détecté, évoluait depuis 20 ans, chez un homme de 61 ans et qui présentait un CE de type verruqueux.

Tableau 47: Caractéristiques du CE du larynx selon différentes études

Etude (Pays)	Effectif	Moy/ tranche d'âge	Mne/ (%)	Homme n (%)	Femme n (%)	Siège (%)
Kariche et al (Algérie) [153]	49	Mne : 66 ans		44 (89,8)	5(10,2)	Glottique (59,2)
Ben Elhadj et al (Tunisie) [154]	70	Moy : 63,0 ans		67 (95,7)	3 (4,3)	Transglottique (42,86)
Dzon et al (Congo) [155]	46	Moy : 61 ans		44 (96)	2(4)	Glotto-sus-glottique (76)
Brandstorp-Boesen et al (Norvège) [163]	1616	Age> 70 ans (38,1%)		1404 (86,9)	212(13,1)	Glottique (69,7)
Carvalho et al (Brésil) [156]	3786	Moy : 63,0 ans		3339(88.2)	447(11.8)	Glottique (46,7)
Chen et al (Chine) [157]	106	Moy: 61,1±11,8 ans		103 (97,7)	3 (2,3)	Glottique (50,94)
Atighechi et al (Iran) [158]	44	Moy : 55,8 ans		40 (90,9)	4(9,1)	NP
Rivière et al (USA) [159]	136	Moy 63,3 ans		127 (93,4)	9 (6,6)	Transglottique (40,4)
Notre série	80	60-69 ans (36,6%)		78 (97,5)	2(2,5)	Glottique (49,18)

Le cancer de l'hypopharynx représente environ 5% de toutes les tumeurs et considéré comme un cancer rare avec une incidence annuelle d'environ 1,1/ 100 000 habitants. Les incidences les plus élevées sont enregistrées au sud Asiatique et en Europe, contrairement à l'Afrique et l'Amérique [165].

Aucune tumeur hypopharyngée n'a été enregistrée pendant notre période d'étude. Le même résultat a été trouvé dans la série jordanienne [137]. La localisation hypopharyngée occupait la 6^{ème} position dans la série de Aswani(6,9%)[67] et la 5^{ème} position dans le reste des séries avec des taux globalement faibles voir non précisés (tableau 46).

L'hypopharynx est la portion inférieure du pharynx, il comprend les sinus piriformes, les parois pharyngées latérale et postérieure, ainsi que les faces postérieures du larynx. Ces structures entourent le larynx postérieurement et latéralement [166]. En raison de sa localisation anatomique, les tumeurs de l'hypopharynx ; y compris le CE qui reste de loin le plus fréquent présentent les mêmes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques [167].

Les tumeurs dans cette région peuvent être difficiles à détecter en raison des cavités et des espaces entourant le larynx, ce qui explique le stade avancé au moment de diagnostic et la difficulté de l'identification du point de départ hypopharyngé de ces tumeurs [76].

4.2 Le CE de la cavité buccale

Le cancer de la cavité buccale et des lèvres est le 16^{ème} cancer le plus fréquent au monde avec une incidence annuelle de 389 485 nouveau cas [168]. Le CE est le type histologique le plus fréquent, dont l'incidence augmente avec l'âge surtout chez l'homme [169].

Le CE de la cavité buccale occupait la deuxième position dans notre série avec 58 cas et représentait 36,5% de l'ensemble des malades. La même distribution était observée chez les patients de sexe masculin (26,75%), alors que la localisation buccale occupait la première position chez les femmes (72,72%).

Dans d'autres études, cette localisation était la première placée ; chez les deux sexes dans les études de Khasawneh (44,3%) [137], Miao (80,2%) [142] et Chauhan (58,40) [141].

Les hommes restent également les plus touchés dans notre série avec 72,41% de malades de sexe masculin et un sexe ratio H/F de 2,62. Cette constatation était observée dans différentes séries consacrées à l'étude du CE de la cavité buccale (tableau 48).

La moyenne d'âge de nos patients atteints du CE de la cavité buccale était 63,64 ans, le pic de fréquence était enregistré pour les malades entre 60 et 69 ans (32,8%) suivis par les malades entre 50 et 59 ans (19,2%). En comparant nos résultats aux ceux de la littérature, on constate qu'il existe une différence assez remarquable en matière de moyenne ou de médiane d'âge des patients au moment de diagnostic entre les différentes études.

Selon la littérature, la langue est le siège le plus touché par le CE. Dans notre étude, le même résultat a été enregistré : la langue était la zone prédominante et représentait 25,86% de

toutes les localisations buccales, suivie par la gencive mandibulaire (24,13%) et maxillaire supérieure (17,24%). Ceci a été démontré également dans les séries de Alsbeih en Arabie Saoudite (77,04%)[170], de Fatima au Pakistan (41,9%) [171] et chez les malades de sexe féminin dans la série taiwanaise de Ko (41,2%) [172]. De point de vue pronostique, la localisation linguale est associée aux taux de mortalité les plus élevés [102].

Tableau 48: Caractéristiques du CE de la cavité buccale selon différentes études

Etude	Effectif	Moy/ Mne / tranche d'âge	Homme n (%)	Femme n (%)	Localisation la plus fréquente (%)
Chbicheb et al (Maroc) [169]	1327	Mne H :60 ans F : 64 ans	837(63)	490Les (37)	Les lèvres (25%)
Omitola et al (Nigeria) [173]	162	Moy : 56,2 ans	92 (57)	70 (43)	Le maxillaire et le palais (20,4)
Rettig et al (Cameroun) [174]	101	Mne : 42 ans	70 (69)	31(31)	NP
Alsbeih et al (Arabie Saoudite) [170]	257	Mne: 57 ans	147(57,2)	110(42,8)	Langue (77,04)
Ko et al (Taiwan) [172]	98	Mne H : 56 ans F : 64 ans	81(82,65)	17(17,34)	H : muqueuse buccale (56,8) F :langue(41,2)
Fatima et al (Pakistan)[171]	62	Moy : 45,16 ans	43(69,4)	19(30,6)	Langue (41,9)
Notre étude	58	60-69 ans	42 (72,41)	16 (27,58)	Langue (25,86)

NP : non précisée, H : homme, F : femme.

Le CE de la cavité buccale et des lèvres est une tumeur multifactorielle. Les principaux facteurs du risque sont : le tabagisme, l'alcool, le virus HPV estimé responsable dans 2,1% des cas, les aliments riches en facteurs pro-inflammatoires, comme les viands transformés et la mauvaise hygiène buccale, entraînant l'accumulation de certaines bactéries cancérogènes [168].

Concernant les facteurs pronostiques, ils sont différents entre les hommes et les femmes. Chez les femmes, les facteurs pronostiques sont essentiellement: l'âge > 55 ans, l'atteinte linguale, la consommation d'alcool, la présence d'ulcérations secondaires à une irritation chronique, et la xérostomie. Chez l'homme, c'est surtout l'âge > 55 ans, la consommation de bétel et d'alcool et surtout leur association avec le tabac. Il a été également démontré qu'il existe un micro-environnement buccal et une expression génétique différents, expliquant les différences de distribution en fonction de l'âge et le site de survenue, ainsi que les comorbidités associées entre les deux sexes [172].

4.3 Le CE du nasopharynx

Le cancer du nasopharynx est une entité particulière par ses facteurs de risques et ses caractères épidémiologiques. C'est le 23^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde et considéré comme un cancer rare avec une incidence annuelle de moins de un cas par 100 000 habitants, dans les pays européens et anglo-saxons. En revanche, Il demeure un cancer endémique dans certaines régions avec une incidence élevée dans le sud de la Chine et l'Asie, et une incidence intermédiaire dans le Nord-africain et le Moyen-Orient, où il occupe le 2 au 9^{ème} rang parmi les cancers les plus fréquents [175]. L'incidence globale du cancer nasopharyngé diminue depuis une décennie ; ceci pourrait être expliqué par la diminution de la consommation de nitrosamines cancérigènes et de l'amélioration des conditions socio-économiques dans plusieurs régions du monde [175] [176].

Le CE nasopharyngé peut être classé en CE bien différencié kératinisant (grade 01) , CE bien différencié non kératinisant (Grade 02), CE peu différencié non kératinisant ou UCNT(Grade 03) ; qui est de loin le plus fréquent et le CE basaloïde[177]. Dans notre série, le type histologique était un UCNT dans 88,9% (16 malades) et un CE bien différencié et kératinisant dans 11,1% des cas (02 malades).

Les facteurs de risque sont essentiellement: les infections virales surtout à L'EBV et à moindre degré à l'HIV, le tabac, le régime alimentaire riche en N-nitroamines ; comme les salaisons et les fumaisons, et en aliments pro-inflammatoires, l'exposition à certaines substances chimiques comme le formaldéhyde et aux poussières de certaines matières comme le bois. Certaines maladies chroniques comme le diabète, l'hyperlipidémie, l'obésité et l'inflammation chroniques de la sphère ORL sont associées à un risque élevé du développement

d'un CE nasopharyngé [178]. Une prédisposition génétique familiale a été également démontrée en identifiant certains allèles de HLA-A et HLA-B et d'autres allèles protecteurs[179]. En Algérie ; HLA B5 est le plus fréquent [180].

Dans notre série, la localisation nasopharyngée du CE occupait la troisième position avec 11,3% des patients. Il représentait également la troisième localisation chez les malades de sexe masculin avec 10,94% des hommes atteints et la deuxième localisation chez les malades de sexe féminin avec 13,63% des femmes atteintes.

Dans la littérature, le CE du nasopharynx occupait également la troisième position dans la série française de Augustin (16%) [139]. Dans d'autres études, il était ; de loin le plus fréquent comme dans la série faite par Aswani au Kenya (38,8%) [67] et de Atef et Abdul-hamid en Arabie saoudite (40%) [136].

Par ailleurs, certaines séries ont enregistré des taux faibles, non précisés, voire nuls du CE nasopharyngé comme dans les séries de Chauhan (4%)[141], Gavid (1,5%)[138], Khasawneh et la série privée de Arantes (0%) [137] [148], non précisés dans les études de Miao [142], Fakhry [143] et la série publique de Arantes [148].

Cette disparité géographique de prévalence du CE nasopharyngé pourrait être expliquée essentiellement par la différence de prévalence de l'infection au virus EBV d'une zone géographique à l'autre, et qui reste le principal facteur étiologique du CE surtout de grade 2 et de grade 3. Les taux peuvent atteindre le 100% de la population dans l'Amérique du sud, l'Asie et l'Afrique (surtout sub-saharienne) et sont les plus faibles en Europe et aux Etats- Unis [181]. Cette distribution géographique pourrait également justifier la prédominance du CE de type UCNT dans les différentes séries (tableau 49).

En se référant aux données épidémiologiques et en comparant nos résultats à d'autres études algériennes et maghrébines, on trouve que la prévalence du cancer nasopharyngée dans notre série était diminuée : dans les série algériennes de Atif et de Amourache ;par exemple, il représentait le premier cancer ORL (83,6% et 48,9% respectivement) [121] [176]. Pareillement, dans la série marocaine de Kerouad, ou il représentait 39,3% des cancers des VADS et l'UCNT occupait la 2^{ème} position après le CE bien différencié avec 35,3% [127]. Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'examen histologique des biopsies cavaires se fait de plus en plus dans

des laboratoires privés d'autant plus qu'il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique vu que les malades se présentent souvent au stade de métastase ganglionnaire cervicale.

Selon la littérature, L'incidence chez l'homme est trois fois plus élevée que chez la femme [182]. En Algérie, le registre de cancer de 2019 à Alger a enregistré une incidence moyenne chez les hommes et chez les femmes de 4,6 et 1,36/ 100 000 habitants respectivement[176]. Dans notre étude, 83,3% des malades atteints d'un UCNT étaient de sexe masculin avec un sexe ratio de 5:1.

Le CE du nasopharynx survient essentiellement chez l'adulte avec une moyenne d'âge de 45 à 55 ans mais, il a la particularité de survenir même chez l'adolescent et l'enfant [177] [183]. Dans les pays à incidence élevée ou intermédiaire, la distribution selon l'âge de survenue présente une répartition bimodale avec un pic chez l'adulte jeune et un pic après 50 ans [176]. Le risque de survenue à un âge précoce semble être associé ; dans les pays endémiques à une infection par le EBV pendant l'enfance ou plus rarement ; à une prédisposition génétique [178].

Dans notre série, la moyenne d'âge au moment de diagnostic était 49,7 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 59 ans ; 05 malades avaient moins de 40 ans. L'ensemble des études menées sur le CE nasopharyngé ; ainsi que la nôtre ont enregistré des moyennes d'âge inférieures aux celles des autres localisations des VADS. Certaines séries ont enregistré un nombre beaucoup plus élevé de jeunes patients, comme celle de Kaitouni et al au Maroc. Les malades dont l'âge est moins de 40 ans représentaient 34,56% des cas, L'UCNT représentait 80% des formes du CE [63].

Le rôle de l'infection HPV dans la survenue du CE nasopharyngé augmente d'intérêt. Dans une série faite au Sud de la Chine, qui est une zone endémique, il a été démontré que 0,6% des cas présentaient une co-infection virale EBV/HPV et 07% des cas étaient EBV-/ HPV+. Dans les pays non endémiques de L'EBV, la Présence du virus HPV peut atteindre 35% [177].

Tableau 49: Caractéristiques du CE du nasopharynx selon différentes études

Etude	Effectif	Moy / Mne d'âge	Homme n (%)	Femme n (%)	Le type du CE le plus fréquent (%)
Atif (Algérie) [176]	300	38,16 ans	(65,19)	(34,81)	NP
Boumansour et al (Algérie) [184]	120	45,2 ans	83(69,2)	37(30,8)	NP
Ben ayoub et al (Tunisie) [185]	1209	H :48,3 ans F :43,3 ans	(66,5)	(33,5)	UCNT (93,4)
Raissouni et al (Maroc) [186]	339	43 ans	217 (64)	122 (36)	UCNT (100)
Edris et al (Sudan) [187]	82	43 ans	55 (67,1)	27 (32,9)	CE BDNK (75,7)
Asante et al (Ghana)[188]	72	36,33 ans	38 (52,8)	34 (47,2)	UCNT (77,8)
Qioa et al (Chine) [189]	802	46,2 ans	594 (74,1)	208 (24,9)	NP
Notre série	18	49,7 ans	15 (83,3)	03 (16,7)	UCNT (88,9)

4.4 L'oropharynx

Similairement aux autres localisations des VADS, le CE de l'oropharynx est une tumeur à caractère complexe et multifactoriel, qui reste lié essentiellement à la consommation du tabac et l'alcool, mais particulièrement à l'infection par le virus HPV qui fait que l'incidence dans les pays développés est toujours élevée voir en augmentation permanente, malgré la diminution du taux du tabagisme dans ces pays [190]. L'incidence annuelle est estimée de 98 400 à 10 000 nouveaux cas en 2020, les pays de forte incidence sont l'Europe, l'Amérique du nord, Australie et le New-Zélande. Les taux les plus faibles ont été enregistrés dans le sud et le centre asiatique, l'Afrique et le centre d'Amérique [191].

Dans notre série, deux cas seulement du CE oropharyngé ont été identifiés et qui représentaient 1,3% de l'ensemble des malades, ce qui se rapproche des séries menées dans les pays de faible incidence comme celle de Aswani (5%) [67], Atef et Abdul-Hamid (2%) [136], Miao (1,6%) [142], ainsi que d'autres séries algériennes et maghrébines : Amourache (4,3%) [121], Khouani (8%) [125] et Kerouad (4,5%) [127].

L'oropharynx était la troisième localisation atteinte par le CE dans les séries de Khasawneh (19,7%) [137] et de Chauhan (13,40%)[141]. Dans les deux séries françaises d'Augustin et de Gavid, il occupait la deuxième position avec des taux de 36 [139] et de 34,5% [138]. Dans l'étude de Fakhry en USA, la localisation oropharyngée occupait la première position avec 31,1% des cas [143], pareillement dans l'étude brésilienne de Arantes ou elle représentait 42,5% de la série privée [144]. Ces résultats restent globalement conformes aux tendances mondiales en matière d'incidence annuelle.

La 5ème édition (de 2022) de la classification OMS des tumeurs de la tête et du cou démontre une distinction claire entre le CE HPV-induit et le CE non HPV-induit de l'oropharynx, cette localisation anatomique particulière inclus la base de la langue (tiers postérieur), les amygdales linguales et palatines, le palais mou et la vallécule épiglottique [192].

L'infection HPV est responsable de l'apparition de plusieurs types de cancer, elle est détectée dans 20 à 60% des cas du CE de l'oropharynx et varie selon les différentes zones géographiques [193]. Ce taux atteint presque 100% pour le CE du col utérin [194]. Selon le registre de Cancer de Constantine de 2019, Le cancer du col utérin est le 5ème cancer chez la femme et représente 3% des cas de cancer chez la femme [152].

Peu de travaux se sont adressés à l'étude de la liaison entre l'infection concomitante des sphères ORL et génitales et l'apparition d'un CE. Une différence claire de prévalence de l'infection des VADS et cervico-vaginale par le virus HPV est constatée : l'atteinte orale et oro-pharyngée est 5 à 10 fois moins fréquente que le col utérin dans la même population malgré la similitude des sérotypes de haut risque pathogène détectés et le mode de contamination qui dépend essentiellement du comportement sexuel pour les deux localisations [195]. Cependant Le taux du développement d'un CE dans les deux sphères était très diminué malgré le taux d'infection élevée par l'HPV dans plusieurs séries, également, l'absence d'une positivité de la sphère ORL chez des patientes atteintes de lésions cervicales de haut grade et la différence de

sérotypes du virus HPV chez la même personne affaiblit l'hypothèse de l'auto-inoculation du virus et laisse penser que l'infection des VADS survient indépendamment de celle de la sphère génitale et qu'elle pourrait survenir par des voies autre que sexuelle, notamment salivaires [196]

La faible taux du CE au niveau de l'oropharynx dans notre série nous laisse suggérer que la prévalence de l'infection par l'HPV des VADS est très diminuée et qu'il est essentiellement lié aux facteurs de risques non infectieux.

Le CE de l'oropharynx est plus fréquent chez l'homme, le sexe ratio peut atteindre 4 :1 pour le CE HPV-dépendant [7]. Selon plusieurs études, la forme viro-induite survient essentiellement chez le sujet jeune. Cependant, cette caractéristique épidémiologique a été rediscutées par plusieurs travaux de recherches qui ont démontré que le CE lié à l'HPV peut survenir même chez les sujet âgés dans certaines zones géographiques et certaines conditions sociales et que la présence du virus était rapprochée chez les différentes catégories d'âge. La survenue au jeune âge du CE HPV-dépendant pourrait être liée à une atteinte précoce par le virus [197].

Dans notre étude, le premier malade était une femme de 40 ans, sans antécédents tabago-alcooliques qui présentait un CE de la loge amygdaloïde. Le deuxième malade était un homme âgé de 81 ans, un ancien tabagique et alcoolique qui présentait un CE de la base de la langue.

L'intoxication tabago-alcoolique est le principal facteur de risque chez les malades atteints de CE HPV-indépendant, mais ; elle a été également retrouvé même chez les malades atteints de CE lié à l'HPV où il atteint 60% dans certaines series [198].

Le type histologique était un CE moyennement différencié kératinisant dans les deux cas. Selon la dernière classification OMS, tous les types histologiques du CE peuvent être observés, mais la forme la plus fréquente en cas de CE HPV-induit est la forme peu différenciée et non kératinisante, d'architecture syncytiale, dont les cellules sont de forme ovalaire ou fusiforme, présentant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé [192] [199].

Le pronostic du CE HPV -dépendant reste meilleur par rapport à la forme HPV-dépendante, malgré que le risque d'extension extra-ganglionnaire soit plus élevé avec une meilleure sensibilité à la radiothérapie et une meilleure survie globale [192].

4.5 CE des cavités naso-sinusiennes (CNS)

Le cancer des cavités naso-sinusiennes est une entité peu fréquente et constitue moins de 0,2% de tous les cancers diagnostiqués annuellement dans le monde avec une incidence annuelle d'environ 1/ 100 000[200]. L'incidence ; légèrement la plus élevée a été enregistré en Europe et la plus faible en Amérique du sud et centrale et en Afrique [201].

Le CE est l'entité histologique la plus fréquente et constitue plus de 50% des tumeurs malignes. L'homme est plus touché que la femme avec un sexe ratio de 2:1. Le risque de survenue augmente avec l'âge [61] [200].

Dans notre série, un seul cas a été enregistré et représentait 0,6% de tous les malades. Il s'agit d'un homme de 80 ans, qui présentait un CE moyennement différencié et kératinisant. Le taux du CE des CNS était très faible et non précisé voire nul dans plusieurs séries (tableau 45).

Cette faible prévalence serait due à l'étiopathogénie du CE des CNS qui est essentiellement liée à l'exposition professionnelle à certains produits comme la poussière du bois et du cuir, le formaldéhyde, le chrome, le nickel, l'arsenic. Le tabac est certainement incriminé surtout dans la survenue du CE différencié et kératinisant mais son impact reste moindre que les autres localisations [61].

Le virus HPV est un autre facteur de risque non négligeable. Une méta-analyse récente a été menée et démontré que le HPV est présent dans environ 30% des cas du CE des CNS [202]. Ce taux peut atteindre 60% dans la forme peu différenciée et non kératinisante et même papillaire [72].

5. Les habitudes toxiques

L'association du CE des VADS à la consommation du tabac et d'alcool est largement démontrée dans la littérature. La prise de substance toxiques a été précisé chez 144 malades (90,6% des cas): la consommation de la cigarette a été retrouvé chez 114 malades ; soit 79,2% des cas et qui étaient tous des hommes. Chez les femmes, on a enregistré un seul cas de consommation de tabac à chiquer (TAC) et une seule patiente a rapporté la notion du tabagisme passif.

Dans notre étude, on remarque que la consommation de cigarette était dominante ; son association était significative pour les différentes localisations ($P < 0,05$). Des taux différents de consommation de la cigarette ont été enregistrés dans la littérature, souvent inférieurs aux nôtres : la série de Oudjehih et al a enregistré un taux de tabagisme de 56,8% chez les malades atteints de cancers des VADS [124], celle de Kerouad et al (50,3%) [127], Aswani et al (49,4%) [67], Atef et Abdul-Hamid (50%) [136], Augustin (79%) [139], Chauhan (12,8%) [141], Miao (45,3%) [142].

Le taux le plus élevé des malades tabagiques était enregistré au niveau du larynx avec un taux de 55,6% suivis par la cavité buccale (35,4%) et le nasopharynx (6,9%).

La consommation de TAC seule a été rapportée par 03 malades et en association avec le tabagisme actif par 02 malades. La consommation d'alcool a été enregistrée pour un seul malade en association avec le tabagisme.

Ces différences seraient expliquées d'une part par la non différenciation des modalités de consommation du tabac (cigarette ou tabac à chiquer) dans certaines séries et d'autre part par la consommation d'autres substances autres que la tabac, liée à des habitudes socio-économiques, surtout dans certains pays asiatiques et du Moyen-Orient.

Notre étude en matière de l'association du CE des VADS à la consommation de ces substances toxiques présente des limites : le taux très diminué de consommation d'alcool pourrait être expliqué par le refus de déclaration des malades pour des motifs socio-religieux, pareillement la recherche de ces habitudes chez les femmes. Egalement, la notion de tabagisme passif n'a pas été éclairée. Ceci serait dû à la subjectivité de l'évaluation et la négligence de l'exposition au tabac inhalé par les malades et même par le corps médical. Pour les patients qui n'avaient pas d'antécédents toxiques, la recherche d'autres facteurs étiologiques s'imposent ; particulièrement, la consommation de certains aliments, l'évaluation de l'état bucco-dentaire, l'exposition à certaines substances chimiques et la recherche d'infection aux virus EBV et HPV.

6. Le type histologique, le grade et le degré de kératinisation

Dans notre travail, les entités histologique du CE identifiées sont : le CE conventionnel, le carcinome verruqueux, le carcinome basaloïde, le carcinome acantholytique et le carcinome à cellules fusiformes.

Selon la littérature, plusieurs études ont été menées sur ces différentes formes histologiques et qui avaient tous en commun l'identification des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques pour chaque variante du CE.

6.1 Le CE conventionnel

Le CE conventionnel est globalement la variante histologique la plus fréquente du CE des VADS[146]. Dans notre série, il occupait la première position et pour toutes les localisations avec 126 malades, soit 79,2% des cas. La forme bien différenciée représentait 64,8% de l'ensemble des cas de CE conventionnel diagnostiqués.

Le grading du CE des VADS se fait selon les recommandations de l'OMS en CE bien (G1), moyennement (G2) et peu différencié(G3), en fonction du degré de ressemblance au revêtement épithélial normal [76] [99]. Le grade histologique semble lié au risque de métastase à distance mais ce n'est pas toujours le cas [203]. Dans notre série, il existait une association significative entre le grade histologique et la présence d'engainement péri-nerveux ($P < 0.05$) et non significative avec la présence de métastase ganglionnaire ou d'embolies vasculaires ($P > 0,05$).

Malgré sa reproductivité, ce système de grading présente de lacunes majeures en matière d'évaluation pronostique des patients et fait encore l'objet de plusieurs débats. Par conséquent, il a peu d'impact sur la conduite clinique et thérapeutique des malades et plusieurs systèmes de grading ; basés sur d'autres critères histopathologiques, ont été proposés [204].

Il faut signaler que la plus part des travaux qui ont étudié l'intérêt du système de grading de l'OMS ont été menés essentiellement sur la cavité buccale et le larynx, et qui ont enregistré des taux différents par rapport au grade histologique prédominant. Ceci a été démontré ; à titre d'exemples dans les études faites par Almanguch en Finlande (G2 :46,8%) [205], par Dik aux pays-bas (G2 :78%) [99], sur la cavité buccale, et les deux études allemandes de Boxberg sur le larynx et la cavité buccale (G2 :63,1% et G2 : 66,2% respectivement) [204]. Pareillement dans la série romaine de Ciuca et al , la forme moyennement différenciée la plus fréquente pour les tumeurs de la langue et représentait 44,44% des cas [206].

L'élément histologique qui semble avoir un impact pronostique péjoratif et pourrait remplacer le grade de l'OMS; est le bourgeonnement tumoral ou Tumor Budding (TB) qui est

défini comme la présence de cellules tumorales isolées ou de petits amas tumoraux faits de moins de 05 cellules, au niveau du front d'invasion, ce qui reflète la perte de la cohésion cellulaire et le pouvoir invasif et agressif de la tumeur. Selon plusieurs études, le bourgeonnement tumoral est associé à un risque élevé de métastase ganglionnaire et de mauvais pronostic même pour des tumeurs bien différenciées et classées T1 et T2 [204] [205]. Plusieurs cutoff ont été proposés, le plus retenu, selon une méta-analyse récente combinant 15 études faites sur le TB, est le seuil de 05 amas : un $TB < 05/10HPF$ amas correspond à une tumeur de bas grade et un $TB \geq 05/10HPF$ correspond à une tumeur de haut grade [207].

Un autre inconvénient du système de grading de l'OMS est son caractère subjectif inter-observateur, ce qui peut expliquer les différences de résultats et la difficulté de précision du grade histologique. L'évaluation de certains marqueurs biologiques a été proposée pour palier à ce déficit dont l'évaluation du marquage nucléaire par le Ki67. En cas de CE bien différencié, le Ki67 était positif dans les cellules périphériques des amas tumoraux, dans les formes moyennement différenciées, le marquage est surtout périphérique avec quelques cellules au centre des amas. Pour les tumeurs peu différenciées ou indifférenciées, le marquage est diffus et non systématisé [208].

En fin, il faut signaler que le degré de différenciation du CE peut avoir une valeur prédictive dans l'orientation étiologique. En effet, les formes viro-induites sont surtout peu-différenciées comme Le CE HPV-dépendant de l'oro-pharynx et l'UCNT du nasopharynx [177].

Le degré de kératinisation est un autre élément de routine à évaluer pour le CE de la tête et du cou, mais sa valeur pronostique est peu rapportée dans la littérature. Dans notre étude, 132 malades avaient un CE kératinisant, tous types confondus soit environ 83% des malades. Environ 17% des malades présentaient un CE peu ou non kératinisant et environ 91% des cas du CE conventionnel était kératinisants.

La prédominance de la forme kératinisante a été enregistrée dans les deux séries de Boxberg et al faites en Allemagne sur les facteurs histopronostiques du CE de la cavité buccale et le larynx : 89,2% et 72,6% respectivement, et qui évalue l'intensité de kératinisation en kératinisation forte ou intense, intermédiaire et faible [209] [204]. Dans la série allemande de Wolfer et al ; par contre, qui a été faite sur les facteurs histopronostiques du CE de la cavité

buccale 78,80% des malades présentaient une tumeur peu ou non kératinisante et 21,2% des tumeurs étaient de kératinisation intense ou intermédiaire [210].

Selon les séries suscitées, le degré de kératinisation semble être un facteur pronostique important de récurrence et de survie dans le CE des VADS. Il semble que la kératinisation augmente le risque de récurrence et diminue la survie sans maladie et la survie spécifique à la maladie. Le degré de kératinisation doit être pris en compte dans les décisions thérapeutiques et le pronostic des patients atteints de carcinome épidermoïde surtout de la cavité buccale. Dans notre série il n'existait pas une association significative entre le grade et le degré de kératinisation ($P > 0,05$).

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la relation entre le degré de kératinisation du carcinome épidermoïde de la cavité buccale et les différents traitements, notamment son lien avec l'élargissement des marges de résection du carcinome épidermoïde de la cavité buccale faiblement kératinisé ou avec un traitement adjuvant complémentaire [204] [210].

Au niveau de l'oropharynx, le faible degré de kératinisation semble être associé à un pronostic favorable, mais cette réflexion est surtout due à l'association des formes peu ou non kératinisantes ; à ce niveau, au virus HPV [204].

6.2 Le CE verruqueux (CV)

Le CV est une forme histologique de CE relativement rare. Elle se voit surtout au niveau de la cavité buccale et le larynx. La prédominance masculine est moins marquée (60 %) et l'âge moyen des patients est plus élevé (60-69 ans) que dans les carcinomes épidermoïdes conventionnels [73]. Quelques cas au niveau du le pharynx et les cavités naso-sinusiennes ont été diagnostiqués.

Le CV est considéré d'emblée comme une forme bien différenciée et kératinisante du CE [77]. Dans de rares études, le système de grading de l'OMS a été appliqué sur le CV comme dans la série américaine de Alonso et al ; la forme bien différenciée représentait 85,3% des cas [211].

Dans notre série, c'était la 2ème forme histologique la plus fréquente avec 08 malades, soit 05% des cas, il touchait la cavité buccale et le larynx à part égale avec 04 cas pour chaque localisation. Sept (07) malades étaient de sexe masculin, la moyenne d'âge était 64,62 ans. Dans l'étude de Alonso et al au niveau de la cavité buccale, 50,5% des malades étaient de sexe masculin, la moyenne d'âge était 96,5 ans [211]. Au niveau du larynx, une revue de la littérature faite par de Echanique et al sur 368 cas de CV du larynx a révélé une prédominance de malades de sexe masculin qui représentaient 89,70% des cas, et une moyenne d'âge de 58,7 ans [212].

Tous les cas étaient bien différenciés et fortement kératinisants. Au niveau du larynx, un cas était associé à une papillomatose laryngée.

Selon différentes études et sources de la littérature, il a été démontré qu'il s'agit d'une forme de bon pronostic avec une agressivité locale et un faible pouvoir métastatique à distance [210][211] [213] [214].

6.3 Le CE basaloïde (CB)

Le CB est une tumeur rare et agressive dont le siège de survenue le plus fréquent sont les VADS. Il est à prédominance masculine, dont l'âge moyen au moment de diagnostic est de 61,55 ans [215].

Dans notre série, trois (03) cas seulement ont été identifiés soit 1,9% des cas, un seul cas au niveau de la cavité buccale, qui était une femme de 71 ans et deux cas au niveau du larynx qui correspondait à des hommes de 67 ans et 83 ans. La moyenne d'âge était 73,66 ans.

Selon la littérature, on peut identifier quelques séries qui ont étudié les critères cliniques et pronostiques du CB dans les différentes localisations. A titre d'exemple ; au niveau de la cavité buccale, la série allemande de Schuch et al a enregistré 07 cas de CB soit 0,03% de tous les cas du CE et 0,8% des cas de la cavité buccale. Les malades étaient tous de sexe masculin d'âge moyen de 56,1 ans et la 6ème décennie était la plus touchée [216]. Une méta-analyse combinant 15 études sur le CB de la cavité buccale a identifié 214 cas dont les malades sont de sexe masculin dans 76,7% des cas et la 7ème décennie est la plus touchée [217].

Au niveau du larynx, l'étude américaine de Jumaily a identifié 440 cas de CB dont 73,2% des malades étaient des hommes et la médiane d'âge était 62 ans [218]. Une autre série italienne

a également enregistré 42 cas de CB dont 88% des malades étaient des hommes avec une médiane d'âge de 71 ans [219].

Au niveau de l'hypopharynx, une étude chinoise faite par Xie et al a identifié 213 malades dont 80,75% étaient des hommes avec une moyenne d'âge de 64,99 ans [215].

De point de vue étiologique, le CB est l'une des variantes histologiques qui est fréquemment associée à une infection HPV selon certains auteurs [79]. Dans la série américaine de Rooper et al portant sur 22 cas de CB de la tête et du cou, 08 cas (36,36%) a été enregistré dans l'oropharynx et dont 6 malades étaient HPV positifs [220]. Pour d'autres, cette notion est due surtout à la confusion entre le CB et la forme peu différenciée du CE HPV-induite d'autant qu'elle peut contenir des amas basaloïdes [73].

De point de vue pronostique, le CB est une tumeur de mauvais pronostic et souvent diagnostiquée à un stade avancé (stade III et IV) [215][218] [219] [220].

6.4 Le CE à cellules fusiformes (CECF)

Le CECF est une tumeur rare et représente 0,5% à 03% des CE des VADS. Les localisations du CECF sont; par ordre décroissant, le larynx, l'oropharynx, la cavité buccale et l'hypopharynx ; il touche surtout l'homme après la 6ème décennie. Il faut souligner que la classification OMS 2017 inclut désormais les carcinomes à cellules géantes [73].

Dans notre série, trois cas (03) de CECF ont été diagnostiqués, soit 1,9% des cas, de siège exclusivement laryngé. Les trois malades étaient des hommes, deux avaient 71 ans, et un malade était âgé 36 ans.

Selon la série chinoise de Ding et al ayant été porté sur 559 cas de CEFC de la tête et du cou, 76% des cas étaient des hommes, 164 malades avaient plus de 64 ans et 41,9% des tumeurs étaient de siège laryngé [221]. Dans la série de Mingo et al menée aux Etats-unis, 55 cas de CEFC des VADS ont été diagnostiqués dont 65,5% des malades étaient de sexe masculin, la médiane d'âge était 66 ans, la localisation la plus fréquente était la cavité buccale et représentait 41,8% des cas [222].

Pareillement, dans l'étude allemande de Granada et al, 62% des malades étaient des hommes et la médiane d'âge était 63 ans. La localisation la plus touchée était la cavité buccale et représentait 59% des tumeurs [223].

Dans une série faite sur le CECF de l'hypopharynx, 62 malades ont été diagnostiqués dont la médiane d'âge était 63,5 ans et étaient tous de sexe masculine [224].

Selon la littérature, le CECF peut s'associer à une infection HPV mais cette association reste statistiquement peu fréquente [79]. Un de nos malades était jeune (36 ans), cette constatation suscite une recherche virale.

6.5 Le CE Acantholytique (CEA)

Le CEA est une variante rare et agressive du CE qui est décrite essentiellement au niveau de la peau. Au niveau des VADS, il survient surtout au niveau des lèvres rouges et de la cavité buccale. Le reste des caractéristiques épidémiologiques sont globalement similaires aux ceux du CE conventionnel [73] [225] ;

Dans notre série, trois (03) cas de CEA ont été diagnostiqués; soit 1.9% des cas tous localisés au niveau du larynx. Les trois malades étaient des hommes âgés de 54 ans, 71 ans et 72 ans.

Dans une étude faite en romanie faite par Ciuca et al ; sur les entité histologiques du CE au niveau de la langue , le CEA était la deuxième entité histologique après le CE Conventionnel et représentait 26% des cas[206]. La série de Abba et al, qui a enregistré 55 cas de CEA de la cavité orale a démontré une légère prédominance de malades de sexe masculin avec un sexe ratio de 1,5 :1 et une moyenne d'âge de 61,5 ans [226].

Le CEA a été décrit également au niveau du larynx, l'oropharynx, le nasopharynx, la prostate et le sein, mais peu de séries aux nombres conséquents de malades atteints de CEA peuvent être repérées dans la littérature et la plus part des articles sont limités au rapport des cas cliniques [226]. Chandrakala J et al avaient résumé 45 articles, majoritairement, de un à deux cas sur le CEA de la cavité buccale et a révélé des différences cliniques considérables d'un cas à un autre [227]. Pareillement, les mécanismes de la carcinogénèse du CEA des VADS sont encore mal connus et la liaison avec le tabac et l'alcool n'est pas aussi claire que le CE

conventionnel [225]. Par conséquent, les caractéristiques cliniques; y compris le siège de prédilection, épidémiologiques et pronostique du CEA restent encore non clarifiés.

Cette classification des variants fait apparaître des pronostics assez différents par rapport aux carcinomes épidermoïdes conventionnels. Il apparaît donc important d'être en mesure de suspecter et identifier correctement ces différents variants pour proposer une thérapeutique adaptée. IL faut noter les difficultés de terminologie et de nosologie qui ont abouti à la disparition de certains variants dans la classification 2017 et maintenues en 2022. Ainsi, les carcinomes à cellules géantes sont désormais intégrés aux carcinomes épidermoïdes à cellules fusiformes, et les carcinomes cuniculatum désormais intégré aux carcinomes verruqueux.

L'appellation de carcinome sarcomatoïde doit être abandonnée même si elle persiste dans des publications récentes, pour être remplacée par celle de carcinome épidermoïde à cellules fusiformes. D'autres changements d'appellation, comme pour les carcinomes acantholytiques, qui doivent être décrits comme carcinomes adénoïdes, devront probablement mentionner les différentes appellations dans les comptes rendus anatomopathologiques avant d'être intégrées par les cliniciens dans leurs stratégies thérapeutiques. Des clarifications nosologiques apparaissent encore nécessaires pour certains variants comme les carcinomes basaloïdes. Les variations géographiques retrouvées pour ce variant semblent mimer celles de l'épidémiologie des carcinomes épidermoïdes conventionnels HPV+ [73] [79]. Dans ces cas, il pourrait être recommandé une relecture anatomopathologique spécialisée systématique via des réseaux spécialisés, d'autant plus qu'ils poseraient des diagnostics différentiels avec d'autres entités histologiques.

7. Evaluation des limites d'exérèse et de dysplasie intra-épithéliale

L'évaluation des limites d'exérèse a été faite pour toutes les pièces opératoires, soit pour 70 malades. L'exérèse était complète sur 44 prélèvements ; 15 malades atteints du CE de la cavité buccale et 29 malades atteints de CE du larynx. Dans notre étude, il existait une association significative entre le siège de survenue et l'état des limites d'exérèse ($P < 0,05$).

L'état des limites d'exérèse est un facteur pronostique influençant l'évolution locorégionale et la survie globale, un cutoff de 05 mm est récemment retenu [228].L'infiltration des limites d'exérèse impose l'indication d'une radiothérapie adjuvante [103].

Dans une méta-analyse combinant 31 études faites sur 63 470 malades atteints du CE de la cavité buccale, Dolens et al ont confirmé l'intérêt de l'évaluation des limites d'exérèse et essayé de préciser un cutoff pour définir une limite complète. Une distance > 05 mm entre la tumeur et la limite a été validée par plusieurs études et une distance < 01 mm est considérée comme une limite envahie. Des limites entre 1-4 mm sont dites proches ou insuffisantes.

Certaines études n'identifient pas de seuil précis et évoquent des limites infiltrées ou saines, concept que nous avons mis en oeuvre dans notre étude. Dans trois études dont le nombre de malades était limité ; il n'a pas été démontré d'association statistiquement significative entre l'état des limites d'exérèse et la survie globale [96].

Un autre élément histologique à rechercher est la présence d'une dysplasie intra-épithéliale au niveau des marges d'exérèse. Dans notre travail, la dysplasie était présente chez 18 malades, soit 11,3% des cas. Dans 8,8% des cas, la dysplasie était de bas grade.

Chen et al ; dans son étude chinoise sur l'impact pronostique de la qualité d'exérèse du CE de la cavité orale ont pu identifier 170/ 1642 malades dont les limites d'exérèse présente une dysplasie légère (31,18%) ou modérée (68,82%), la présence d'une dysplasie sévère est considérée comme une limite incomplète. L'étude n'a pas démontré qu'il existe une association significative entre la présence de dysplasie et la survie globale comme celle observée pour des limites positives et l'indication d'une radiothérapie adjuvante ne se poserait que s'il existe d'autres facteurs pronostiques, notamment une métastase ganglionnaire ou une extension extra-ganglionnaire [103].

Pour une évaluation assez objective du degré de dysplasie, l'utilisation du marquage immunohistochimique par le Ki67 serait indiquée. Dans l'épithélium malpighien normal, le marquage est limité aux cellules basales. Un marquage des cellules basales et parabasales de l'épithélium malpighien est compatible avec une dysplasie légère, un marquage des couches basales, parabasales et épineuses se voit pour les dysplasies modérée ou sévère avec une intensité croissante [208].

8. Stade pTNM du CE

Le stade TNM reste le facteur pronostique le plus important dans l'évaluation du risque de récurrence, de l'estimation de la survie globale et de la décision thérapeutique [205] [96].

La 8^{ème} version de la classification TNM des cancers a apporté de nombreux changements dans la sphère ORL. Trois nouvelles classifications ont été introduites dans le chapitre de la tête et du cou: le cancer de l'oropharynx HPV positif, l'adénopathie cervicale métastatique sans primitif connu et les carcinomes cutanés de la tête et du cou. Par ailleurs, de nouveaux facteurs prédictifs au-delà de la taille ont été mis en évidence, notamment la profondeur de l'infiltration tumorale des cancers de la cavité buccale et la notion d'extension extra-capsulaire des métastases ganglionnaires régionales [96] [97].

L'atteinte ganglionnaire métastatique régionale est l'un des facteurs prédictifs principaux pour la récurrence régionale et surtout pour la survie des patients traités d'un cancer ORL. Plusieurs études rétrospectives ont montré qu'un autre élément avait une importance prépondérante dans le pronostic oncologique: l'extension ganglionnaire métastatique en dehors de sa capsule ou encore l'extension extra-ganglionnaire (EEG). Un dépassement de 1,7 mm en dehors de la capsule à l'examen pathologique est considéré comme un facteur pronostique de survie. Cette notion d'EEG est valable pour toutes les localisations de la tête et du cou sauf pour l'oropharynx et le nasopharynx (annexe 3) [97].

Au niveau de l'oropharynx, l'apparition de l'entité du CE HPV- dépendant a suscité la modification de la classification pTNM et l'établissement de la 8^{ème} édition de la classification AJCC/UICC en 2017, afin de mieux souligner les différences cliniques et pronostiques entre les deux entités du CE. La variante HPV induite est caractérisée par une petite taille tumorale et des métastases ganglionnaires précoces. La différence entre les deux entités se voit pour le stade PT4 où on distingue un stade pT4a et pT4b pour les formes HPV négatives (annexe 4) [97] [229].

Au niveau de la cavité buccale, la notion de l'épaisseur d'invasion (EI) en profondeur est ; désormais un élément pronostique important introduit à la taille de la tumeur. Deux valeurs ont été introduites : une valeur de 5 mm pour le T1 T2 et une valeur de 10mm pour les stades T3 (annexe 5) [96] [97].

Au niveau du nasopharynx, les modifications se sont surtout portées sur une précision anatomique des sites d'invasion tumorale T et de métastases ganglionnaires N [97] [192].

La classification pTNM a été établie pour toutes les pièces opératoires issues du larynx (32 malades) et de la cavité buccale (38 malades). Dans notre série, on remarque qu'il existe une homogénéité dans la taille tumorale entre T2, T3 et T4 (22,85%, 24,28% et 21,42% des cas respectivement), 10% malades étaient classés T1. Pour le nombre de ganglions atteints, 30 malades soit 42,85% des cas étaient classés N0, 08,75% des malades classés N2 et N3 et 02,85% des malades classés N4.

On constate que nos malades étaient diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, caractérisé surtout par une grande taille de la tumeur, la même constatation était enregistrée dans la série Yéménite de Aswani et al où soit seulement 12,6% des malades ont été diagnostiqués au stade I et II [67], 52,2% des malades diagnostiqués au stade T3-T4 avec 60,9% des malades N3-N4 dans la série française de Gavid [138], 72% des malades au stade T3-T4 dans la série brésilienne de Arantes [144]. Ceci serait dû au retard diagnostique et les délais prolongés de consultation soit par négligence des symptômes, soit par limitation d'accessibilité aux soins médicaux et mauvaise orientation des maladies [230].

La taille de la tumeur est; par contre plus élevée dans notre étude au niveau de la cavité buccale mais reste moins grande que le larynx, ceci est expliqué très probablement par l'accessibilité des lésions qui sont plus remarquables et gênants dans la cavité buccale. La taille tumorale au niveau du larynx démontre une discordance entre les différentes séries (tableaux 50,51).

Nos résultats ont montré une association significative entre la taille de la tumeur et le siège de survenue ainsi que pour l'état des limites d'exérèse ($p < 0,05$) ; cette association n'a pas été démontrée pour le nombre de ganglions envahis, la présence d'embolies vasculaires ou d'engainement péri-nerveux ($p > 0,05$).

Selon la littérature, les carcinomes des VADS sont considérés comme des tumeurs hautement lymphophiles et certaines localisations sont associées à un risque élevé de métastases ganglionnaire. Pour le larynx, le siège sus-glottique et sous-glottique sont le plus fréquemment associé à des métastases ganglionnaires, ceci s'explique par la richesse du drainage lymphatique de ces région, contrairement aux cordes vocales (siège glottique). Les cancers de l'oropharynx et de l'hypopharynx sont également des sites où les métastases ganglionnaires sont

prédominantes. En ce qui concerne la cavité buccale, les cancers de la langue et du plancher buccal sont parmi les plus fréquents et sont souvent diagnostiqués à un stade avancé [98] [231].

Dans notre série, l'étude basée sur le lieu d'apparition montre une correspondance avec les données de la littérature concernant le nombre de ganglions touchés : dans la majorité des séries, le profil N0-N1 prédomine pour les deux localisations. (tableaux 50,51).

Tableau 50: Classification TNM du CE du larynx dans la littérature

Etude (pays)	Effectif	T prédominant (%)	N predominant (%)
Ben Elhadj et al (Tunsie) [154]	70	T4 (80)	N0 (77,14)
Brandstorp et al (Norvège) [163]	1616	T1(41,3)	N0 (83,2)
Chen et al (Chine) [103]	106	T1-T2 (69,81)	N0 (73,58)
Rivière et al (France) [159]	136	T4 (50,8)	N0 (55,2)
Notre étude	159	T3-T4 (59,37)	N0 (56,25)

Tableau 51: Classification TNM du CE de la cavité buccale dans la littérature

Etude (pays)	Effectif	T prédominant (%)	N predominant (%)
Alsbeih et al (Arabie Saoudite) [170]	257	T1-T2 (52,52)	N0-N1 (52,91)
Ko et al (Taiwan) [172]	98	T1-T2 (68,36)	N0 (77,55)
Chen et al (Chine) [103]	1642	T1-T2 (71,98)	N0-N1 (81,54)
Notre étude	159	T3-T4 (34,21)	N0 (31,57)

9. Engainement tumoral péri-nerveux (EPN) et embolies vasculaires (EV)

Plusieurs travaux ont été menés pour l'étude de l'impact pronostique de l'engainement tumoral péri-nerveux et les embolies vasculaires dans le CE des VADS. Des taux différents ont été enregistrés dans la littérature, mais qui restent quasi exclusivement inférieurs aux nombre de malades qui ne présentent pas d'EPN ou d'EV.

Dans notre série, l'EPN était présent chez 27 malades soit, dans 16,98% des cas. Ce taux était de 28% dans une série américaine faite par Cracchiolo et al [232], 26,4% dans une étude taiwanaise de Wei et al [233], 29% dans la série australienne de Aivazian et al [234], 28,27% dans la série néerlandaise de Dik et al [99] et 30,45% dans la méta-analyse de Chen [103].

Dans la méta-analyse de Dolens et al, la majorité des auteurs définissent l'EPN comme la présence de cellules tumorales à proximité ou autour d'un plexus nerveux ; quelques auteurs se sont intéressés au nombre et à la taille du plexus nerveux atteints et même à la localisation intra- ou extra-tumorale. L'ensemble des études a révélé une association significative entre la présence de EPN et la survie globale, la survie spécifique à la maladie et la récurrence tumorale [96]. La présence d' EPN extra-tumoral, de foyers multiples d'EPN ou l'envahissement d'une section nerveuse > 1mm est associé à un pronostic plus péjoratif et suscite un traitement adjuvant plus agressif [234] [235].

La présence d'embolies vasculaire a été détectée chez 10 malades soit dans 6,3% des cas de notre série, dans 14,15% des cas dans la série australienne [234], 10,34% dans la série néerlandaise[99]. Dans les deux série taiwanaises de Wei et al et de Lee et al, le taux représentait 9,2% et 20,7% respectivement [233] [235], et 15,46% des cas dans la méta-analyse de Chen [103].

De point de vue pronostique, la présence d'embolies lympho-vasculaire est significativement associée à une diminution de la survie globale et la survie spécifique à la maladie [96].

Dans notre série, il existait une association significative entre la présence d'EPN et d'EV ($P < 0,05$) ; la même constatation était trouvée dans la série de Aivazian et al [234] et le contraire était observé dans les séries taiwanaise de Wei et al [233] et de Lee et al [235].

10. La recherche d'une infection HPV

La détection du virus HPV revêt un intérêt principalement pronostique et thérapeutique. Effectivement, plusieurs recherches ont prouvé que la durée de survie globale des cas positifs au HPV dépasse celle des cas négatifs, non seulement pour les localisations oropharyngées, mais également pour les formes laryngée et buccale [158] [169]. Toutefois, cette observation n'est pas systématiquement significative sur le plan statistique [236].

La prévalence du virus HPV rapportée dans le CE des VADS varie d'un pays à l'autre surtout au niveau de l'oropharynx ; l'incidence la plus élevée est enregistrée en Europe et aux Etats-Unis et elle est en augmentation permanente les trente dernières décennies [139].

Différents résultats ont été rapportés dans la littérature : 7,5% des malades étaient HPV-positifs dans la série de Aswani au Kenya et al, les génotypes présents étaient 52, 56 et 33 [67], uniquement le HPV16 chez 31,1% des malades dans la série jordanienne de Khasawneh et al [137], 11,5% dans les deux séries françaises : de Gavid, le HPV 16 était présent chez 65,2% des malades [138], 27% dans la série de Augustin et al ou le HPV 16 était le plus représenté (84%) [139]. Dans l'étude de Asiri et al menée au Moyen- Orient, l'HPV était présent chez 16% des malades, représentait essentiellement par le HPV16 suivi par le HPV 18 [236].

En Algérie, l'étude de Nahet et al qui a été menée dans le but de connaître la prévalence du HPV dans 39 cancer ano-génitaux, 10 cancers de la tête et du cou (de l'amygdale et du larynx) et 36 cancers cutanés a révélé l'absence totale de l'HPV au niveau des VADS alors qu'il était présent dans 100% des tumeurs cervicales [194]. Dans la série de Kariche et al, un seul cas de CE laryngé de type in-situ a été détecté et aucun cas pour les tumeurs infiltrantes [153], ce taux est très diminué en le comparant; à titre d'exemple, à celui de Atighechi et al en Iran qui a enregistré un taux de 25% des cas de CE Laryngés HPV positifs [158] (tableau 52).

Ces disparités dans la fréquence du CE induit par le HPV peuvent être attribuées aux variations et particularités démographiques, notamment en ce qui concerne l'exposition au tabagisme et les voies de transmission du virus, ainsi qu'aux divergences d'interprétation dues à une hétérogénéité dans les méthodes de détection du virus HPV.

Tableau 52: prévalence du virus HPV dans le CE des VADS selon différentes études.

Etude (pays)	Effectif	Taux de HPV (%)	Génotypes
Kariche et al (Algérie) [153]	49	02 (larynx)	HPV 16
Nahet et al (Algérie)[194]	85	Aucun cas	/
Aswani et al (Kenya) [67]	160	7,5	HPV, 52, 66, 33
Khasawneh et al (Jordanie) [137]	61	31,1	HPV 16
Gavid et al (France) [138]	200	11,5	HPV 16
Augustin et al (France) [139]	372	27	HPV 16
Asiri et al (moyen orient) [236]	Méta-analyse	16	HPV16, 18
Notre étude (Algérie)	159	IHC négatif (100%)	/

Le rôle du virus HPV varie en fonction de la localisation anatomique, ceci est lié est à une interaction différente avec la muqueuse et l'épithélium de surface selon le siège ; sachant que la carcinogénèse lié à l'HPV n'est reconnue que pour l'oropharynx [79] [177].

Selon les recherches les plus récentes, on estime que la prévalence du virus HPV au niveau du larynx est de 20 à 30% des cas [236], avec une prédominance glottique pour les formes induites par le HPV. En revanche, la localisation supra-glottique est généralement observée dans les formes associées à la consommation du tabac et d'alcool [234][237].

Concernant la cavité buccale, une recherche de type cohorte réalisée en Europe a démontré que 35,8% des patients étaient positifs au HPV et qu'ils étaient environ une dizaine d'années plus jeunes que les patients négatifs au HPV [238]. Une récente méta-analyse destinée à établir la prévalence du HPV chez des patients atteints du cancer de la cavité buccale à travers le monde a démontré que le taux le plus faible était de 0%, observé aux Philippines, en Angleterre, en Inde, en Corée et en France. La Jordanie affichait le taux le plus important, avec une prévalence de 37% [239].

Le rôle du virus HPV est actuellement reconnu au niveau du nasopharynx, particulièrement pour le CE de type 1. Une méta-analyse faite sur 3548 malades atteint du CE

nasopharyngé a révélé que l'ADN viral était présent dans 34,4% des tumeurs de type I et seulement dans 18,4% pour les tumeurs de type II et III [237].

Selon les dernières données épidémiologiques, Le CE des cavités naso-sinusiennes est associé dans 30% des cas au virus HPV [238]. Dans la cohorte de Amanian et al, 52,9% des malades étaient porteurs du virus HPV avec un stade localisé de la maladie et une meilleure survie globale à 05 ans [239]. Egalement, dans une autre cohorte de Constantino et al, 37,3% des malades étaient positifs pour le HPV avec une hausse progressive de la prévalence du virus durant la durée de l'étude [240].

Selon la littérature, la détection du virus HPV se fait par différentes méthodes, les plus utilisées sont; essentiellement, l'immunohistochimie et HPV PCR [88].

En ce qui concerne notre travail, on a commencé la recherche du virus HPV; d'abord par l'examen immuno-histochimique à l'anticorps P 16.

Chez 137 malades; soit 86,2% des cas, le marquage était négatif: le marquage était complètement absent chez 126 malades, cytoplasmique chez 07 malades, nucléaire et cytoplasmique chez 04 malades.

Plusieurs seuils de positivité de l'anticorps P16, ont été testés ,celui qui est retenu dans la dernière classification OMS est celui d'un marquage nucléaire et cytoplasmique modéré ou intense d'au moins 70% des cellules tumorales [241]. Selon les dernières recommandations en matière du seuil de positivité de l'anticorps P16 dans le CE des VADS, le résultat était négatif pour tous les malades.

L'immuno-marquage à l'anticorps P16 est l'examen de première intention à la recherche du virus HPV, c'est un examen rapide, sensible et rentable; cependant, il manque de spécificité. [192].

Egalement, l'examen à l'anticorps P 16 pourrait servir comme un indicateur pronostique; un marquage positif à l'AC P16 est lié à un pronostic plus favorable. Cette observation a été démontré au niveau de l'oropharynx, du larynx et la cavité buccale [242] [243].

La négativité totale de nos résultats pourrait être liée aux différents facteurs: la prévalence de l'infection HPV dans le CE de la tête et du cou pourrait être effectivement diminuée d'autant

plus que les critères épidémiologiques, cliniques et histopathologiques de nos malades sont globalement en faveur d'une étiologie non virale. D'autre part le nombre de malades atteints du CE oropharyngé est très restreint ne permettant pas une évaluation assez précise de la prévalence du virus HPV.

Au niveau de l'oropharynx, 05-20% des tumeurs sont faussement positifs au P16 avec un DNA HPV négatif. Dans la série de Nauta et al : 32% des malades étaient P 16 positifs dont 12,4% avaient une PCR négative avec un pronostic moins favorable et des caractéristiques cliniques, épidémiologiques et histopathologies différentes [244]. Dans la série de Arantes et al, 6,81% des malades HPV 16-positifs au testing moléculaire par l'HIS alors que l'anticorps P16 était positifs chez 67% des malades atteints du CE de l'oropharynx [144].

Selon le travail de Augustin et al sur les différentes techniques utilisées pour la détection du virus HPV, la combinaison de l'immunohistochimie avec l' HIS ARN viral a démontré une meilleure performance par rapport aux examens effectués séparément pour la localisations oropharyngée avec une spécificité de 40%. Par contre, pour les localisations non-oropharyngées, aucun examen ou procédure n'a démontré sa performance [88]. IL convient, donc de procéder à une analyse comparative lorsqu'on envisage une adaptation du traitement, car la combinaison de deux tests augmente la spécificité au P 16INK4a [245]. Si les circonstances ne permettent pas de réaliser un test ADN HPV supplémentaire, les caractéristiques cliniques et histopathologiques décrites dans les documents complémentaires peuvent être utilisées [244].

Le CAP a publié; en Mars 2025, les dernières recommandations en matière du testing du virus HPV au niveau de la tête et du cou, élargissant les indications notamment aux carcinomes des cavités naso-sinusiennes. Le seuil de positivité est défini comme un marquage nucléaire et cytoplasmique, d'intensité modérée ou forte $\geq 70\%$ des cellules tumorales. Un test spécifique (HIS ou PCR) n'est recommandé que dans les situations suivantes:

- dans les Zones géographiques à faible prévalence du CE oropharyngé HPV-associé.
- Expression p16 équivoque (50–70 % ou expression diffuse mais faible).
- Discordance entre morphologie tumorale et résultat p16 (résultat incertain, un CE kératinisant P16+).

- Tumeurs volumineuses envahissant plusieurs sites (oropharynx, larynx, hypopharynx, cavité buccale) ;
- Localisation oropharyngée non tonsillaire et hors base de langue (palais mou, parois, luette) [246] [247] [191].

En raison du résultat négatif de l'examen immuno-histochimique pour l'ensemble de nos malades, une recherche virale par une technique PCR sur blocs de paraffine a été envisagée au niveau de l'Ecole de Biotechnologie de l'Université de Constantine 3. Plusieurs tentatives d'extraction d'ADN ont été effectuées, ayant été conduit à chaque fois à l'obtention d'un ADN de qualité non satisfaisante à la réalisation de la PCR.

La recherche bibliographique a révélé plusieurs facteurs pouvant influencer les résultats de la PCR sur des tissus inclus en paraffine et surtout la qualité et l'intégrité de l'ADN extrait. Les principales causes sont: la fixation au formol surtout si elle dépasse les durées recommandées et qui peut entraîner la formation de ponts méthylène entre les acides nucléiques et les protéines et empêche l'extraction et l'amplification de l'ADN. Egalement une fragmentation des amorces d'ADN peut être liée à un vieillissement de l'échantillon, aux conditions adéquates de stockage ou la contamination par des agents inhibiteurs de la techniques PCR ; notamment, les restes de xylène ou d'éthanol utilisés pour le déparaffinage dont l'effet est aggravé par un mauvais rinçage ou une mauvaise purification d l'AND [248], [249] [250].

Dans notre cas, la mauvaise qualité d'ADN extrait serait très probablement due à une surfixation de nos prélèvements liée à leur conservation dans le formol, d'autant plus qu'on utilisait du formol à PH acide et non pas du formol tamponné pendant la période d'étude. D'autre part, certaines études ont démontré que même le formaldéhyde tamponné n'est pas le meilleur fixateur à utiliser pour les objectifs biomoléculaires et ont proposé d'autres substances qui préservent mieux l'ADN et l'ARN comme l'Ethanol tamponné à 70% (BF 70) [251] et le Methacarn [252].

La PCR est une technique qui permet la recherche du virus HPV et l'identification de son génotype [88] ,cela permet d'établir un profil épidémiologique assez précis des différents serotypes existants dans chaque zone géographique et d'évaluer leur risque cancérigène. Il

permet également d'évaluer l'intérêt de la mise en route d'une prophylaxie primaire à travers une vaccination anti HPV qui a démontré son efficacité par la diminution de la prévalence du virus pour les localisations ano-génitales, cutanées et orales [18] [253].

11. Les limites de l'études

Comme tout travail scientifique, notre étude a été confrontée à des difficultés lors de sa réalisation qui étaient essentiellement:

- Le manque des renseignements cliniques sur le bon de demande de l'examen anatomopathologique, particulièrement ceux des habitudes toxiques des patients.
- Le cout élevé des examens biomoléculaires, la limitation des moyens techniques et les difficultés rencontrées surtout lors de la réalisation de la PCR qui avait comme but essentiel ; la validation des résultats de l'examen immunohistochimique.

Malgré ces limites, Ce travail, reste le premier à examiner conjointement le profil anatomoclinique du CE des VADS et le rôle de virus HPV, réalisée par un pathologiste en Algérie et ouvre perspectives à des recherches ultérieurs plus approfondies.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Le CE est la tumeur maligne la plus fréquente des VADS dans le monde ainsi que dans notre série. Les dernières statistiques mondiales révèlent des modifications épidémiologiques en matière d'incidences et des caractéristiques démographiques liées essentiellement au développement des moyens diagnostiques et la découverte de nouveaux facteurs étiologiques, essentiellement viraux.

Le CE des VADS est plus fréquent chez l'homme. Les disparités entre les deux sexes sont influencées par une interaction complexe de facteurs génétiques, liés au mode de vie, socio-économiques, biologiques et géographiques. Les recherches à l'avenir devraient se concentrer sur une meilleure compréhension de ces interactions afin de développer des stratégies de prévention et de traitement spécifiques au sexe.

Dans notre série, 20% des malades avaient moins de 50 ans. La survenue du CE des VADS chez le sujet jeune, surtout de moins de 45 ans suscite le soulèvement de plusieurs questions concernant les facteurs étiologiques, le pronostic et la conduite thérapeutique.

Le tabagisme reste le facteur étiologique principal dans notre série. Il était présent chez plus de 79% des malades, essentiellement de sexe masculin ce qui peut expliquer la prédominance des localisations laryngée puis buccale chez nos malades. L'identification des facteurs étiologiques était, par contre restreinte chez les femmes. La notion de microtraumatismes et d'irritations chroniques de la muqueuse détectée lors des réunions pluridisciplinaires pourraient partiellement expliquer la fréquence du CE de la cavité buccale chez les femmes. Ces données ouvrent de larges perspectives de prophylaxie primaire qui permettrait de diminuer l'incidence de cette tumeur.

La localisation au niveau du nasopharynx serait liée essentiellement à l'infection virale à l'EBV vue que l'Algérie est située dans la zone endémique et expliquerait partiellement la survenue du CE chez le sujet jeune dans notre pays.

L'identification des variantes histologiques du CE peut avoir des implications thérapeutiques importantes, justifiant le plus souvent une approche spécifique et des analyses moléculaires poussées, voire une relecture centralisée par des réseaux d'experts.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La rareté de la localisation oropharyngée dans notre série constitue une particularité de notre travail. Ce résultat ; en plus des critères épidémiologiques, cliniques et histopathologiques, serait le témoin d'une prévalence diminuée de l'infection HPV d'autant plus que l'examen immunohistochimique à l'anticorps P16 était négatif pour tous les malades. Cependant, nos constatations sont contradictoires aux résultats enregistrés pour le CE de la sphère génitale dans notre pays.

Au niveau de l'oropharynx, la recherche du virus HPV présente un impact épidémiologique, clinique, histopathologique, pronostique et thérapeutique. Pour le reste des localisations, des études plus élargies restent indispensables pour éclaircir son rôle.

La présence du virus HPV au niveau de l'oropharynx peut être confirmée ; selon la littérature, par la positivité d'un seul examen biomoléculaire à savoir La PCR, ADN HIS ou ARN HIS ou l'examen immunohistochimique à l'anticorps P16.

Au terme de notre travail, l'examen immunohistochimique à l'anticorps P16 a révélé ses limites dans la recherche du virus HPV pour les localisations autres que l'oropharynx, et la synthèse de résultats issus de plus d'un moyen diagnostique est nécessaire surtout si une adaptation thérapeutique est envisageable. Si les circonstances ne permettent pas de réaliser un test biomoléculaire supplémentaire, les caractéristiques cliniques et histopathologiques peuvent être utilisées.

De point de vue pronostique, nos malades sont souvent diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. Ce résultat reflète une situation préoccupante de santé publique dans notre pays, en relation avec le niveau d'éducation sanitaire et les disparités dans l'accessibilité aux soins médicaux dans la population. Egalement, la complexité de l'anatomie de la tête et du cou et l'extension loco-régionale tumorale sont responsables de l'exérèse incomplète de la tumeur, retrouvés chez 11,3% des malades, ceci aggrave le pronostic davantage et nécessite l'intensification de thérapeutiques adjuvantes.

Face à ces résultats, il est impératif d'adopter des mesures préventives fondamentales, telles que la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, notamment en milieu scolaire. Il est aussi essentiel de diagnostiquer précocement les lésions précancéreuses, de surveiller attentivement les patients à risque génétique pour un carcinome épidermoïde du CE desVADS, et de

promouvoir l'adoption d'une meilleure hygiène de vie ainsi que des mesures protectrices en milieu professionnel.

Nos perspectives à l'avenir sont:

- Mener des études à un nombre élargi de malades pour chaque localisation à part afin d'identifier les caractéristiques étiologiques, épidémiologiques, histopathologiques et pronostiques. Ceci serait dans le but d'adapter les protocoles thérapeutiques, tout en procurant un intérêt supplémentaire pour le sujet jeune et de sexe féminin.
- Mener des études des différentes entités du CE aux nombres élargis de malades afin de révéler d'éventuelles particularités notamment pronostiques par rapport au CE conventionnel.
- Enrichir la fiche de renseignements proposés aux cliniciens et aux chirurgiens en insistant surtout sur la recherche de facteurs étiologiques.
- Etablir une conduite à tenir pratique et raisonnable pour la recherche de facteurs étiologiques infectieuses notamment la recherche des virus EBV et HPV dans la cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire et la mise en vigueur d'un algorithme diagnostique basé sur des examens biologiques, immunohistochimiques et biomoléculaires.
- Améliorer les conditions de manipulation de l'étape pré-analytique afin d'assurer une qualité optimale de la prise en charge des prélèvements et sensibiliser les médecins préleveurs sur l'importance sur l'étape de la fixation pour réussir les examens et les techniques en anatomie pathologiques et l'intérêt de se procurer des fixateurs appropriés aux tests moléculaires.
- Créer ; en collaboration avec les autres centres hospitalo-universitaires régionaux de l'Est, un comité de lecture régional pour la pathologie de la tête et du cou qui reste d'une richesse et d'une complexité très pertinente.
- Créer ; en collaboration avec d'autres disciplines et laboratoires nationaux et internationaux, une plateforme d'étude de marqueurs moléculaires du CE des VADS et également pour la recherche du virus HPV surtout pour les malades dont le profil épidémiologique, clinique ou histopathologique sont évocateurs. Ceci permettrait une

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

étude de la prévalence du virus dans notre population, identifier les caractéristiques de nos malades, et discuter l'éventualité de la mise en route d'une vaccination anti-virale.

- Etudier l'impact des différents facteurs histopronostiques tant sur la survie que sur les récurrences chez les malades et l'implication d'autres facteurs histologiques, essentiellement le bourgeonnement et l'épaisseur tumoraux.
- Etudier l'impact pronostique et thérapeutique des différents marqueurs biologiques d'actualité, essentiellement le PDL1 et la P53.
- Participer à l'adaptation de protocoles thérapeutiques, dans le cadre d'une conduite pluridisciplinaire en fonction des différents facteurs étiologiques et pronostiques propres à chaque patient.

Le cancer est une maladie multifactorielle et le CE de la tête et du cou ne fait pas l'exception. L'identification de facteurs étiologiques et pronostiques est la clé d'une prise en charge adéquate et adaptée. L'inclusion de la recherche étiologique virale et l'identification des facteurs pronostiques biologiques sont actuellement indispensables afin de pouvoir adapter la conduite à tenir thérapeutique des malades, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques :

1. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. nov 2022;233(9):780-6.
2. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 26 nov 2020;6(1):92.
3. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. Immunohistochemical demonstration of Human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg*. 1 juin 1983;21(2):147-53.
4. Aggarwal N, Yadav J, Thakur K, Bibban R, Chhokar A, Tripathi T, et al. Human Papillomavirus Infection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Transcriptional Triggers and Changed Disease Patterns. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2 déc 2020 [cité 15 juin 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7738612/>
5. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 1 mars 2022;16(1):19-30.
6. Beltz A, Gösswein D, Zimmer S, Limburg I, Wunsch D, Gribko A, et al. Staging of oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck: Prognostic features and power of the 8th edition of the UICC staging manual. *Eur J Surg Oncol*. 1 juin 2019;45(6):1046-53.
7. Ferris RL, Westra W. Oropharyngeal Carcinoma with a Special Focus on HPV-Related Squamous Cell Carcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 24 janv 2023;18(Volume 18, 2023):515-35.
8. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneß B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer*. 15 juill 2019;7:184.
9. Paver EC, Currie AM, Gupta R, Dahlstrom JE. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV. *Pathology (Phila)*. 1 févr 2020;52(2):179-91.
10. Lechien JR, Descamps G, Seminerio I, Furgiuele S, Dequanter D, Mouawad F, et al. HPV Involvement in the Tumor Microenvironment and Immune Treatment in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancers* [Internet]. 25 avr 2020 [cité 15 juin 2021];12(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281394/>
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
12. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci*. juin 2023;11(2):42.
13. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 26 nov 2020;6(1):92.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

14. Jiang H, Livingston M, Room R, Gan Y, English D, Chenhall R. Can public health policies on alcohol and tobacco reduce a cancer epidemic? Australia's experience. *BMC Med.* 27 nov 2019;17(1):213.
15. Baboci L, Holzinger D, Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Spinato R, Lupato V, et al. Low prevalence of HPV-driven head and neck squamous cell carcinoma in North-East Italy. *Papillomavirus Res.* 16 juill 2016;2:133-40.
16. Faust H, Eldenhed Alwan E, Roslin A, Wennerberg J, Forslund O 2016. Prevalence of humanpapillomavirus types, viral load and physical status of HPV16 in head and neck squamous cell carcinoma from the South Swedish Health Care Region. *J Gen Virol.* 97(11):2949-56.
17. Descamps G, Karaca Y, Lechien JR, Kindt N, Decaestecker C, Rimmelink M, et al. Classical risk factors, but not HPV status, predict survival after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(10):2185-96.
18. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol.* mai 2019;30(5):744-56.
19. Auguste A, Deloumeaux J, Joachim C, Gaete S, Michineau L, Herrmann-Storck C, et al. Joint effect of tobacco, alcohol, and oral HPV infection on head and neck cancer risk in the French West Indies. *Cancer Med.* 4 août 2020;9(18):6854-63.
20. Kumar R, Rai AK, Das D, Das R, Kumar RS, Sarma A, et al. Alcohol and Tobacco Increases Risk of High Risk HPV Infection in Head and Neck Cancer Patients: Study from North-East Region of India. *PLoS ONE* [Internet]. 16 oct 2015 [cité 22 juin 2021];10(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608822/>
21. Blanco R, Carrillo-Beltrán D, Corvalán AH, Aguayo F. High-Risk Human Papillomavirus and Epstein–Barr Virus Coinfection: A Potential Role in Head and Neck Carcinogenesis. *Biology.* 26 nov 2021;10(12):1232.
22. Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, Polz-Dacewicz M. Coinfection with Epstein–Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal, Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer. *Int J Mol Sci.* déc 2017;18(12):2752.
23. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Mutat Res.* 1 avr 2017;772:3-12.
24. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res.* 1 juin 2018;5:46-58.
25. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 févr 2018;47:14-26.
26. Arroyo Mühr LS, Eklund C, Dillner J. Misclassifications in human papillomavirus databases. *Virology.* 1 juin 2021;558:57-66.
27. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 20 juin 2004;324(1):17-27.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

28. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Rev Francoph Lab.* 1 oct 2008;2008(405):23-5.
29. Mühr LSA, Eklund C, Dillner J. Towards quality and order in human papillomavirus research. *Virology.* 1 juin 2018;519:74-6.
30. Lavigne JP, Segondy M. Avant-Propos: Agents infectieux et cancers. *Rev Francoph Lab.* 2013;456(2013):33-6.
31. El-Amrani-Joutey M, Jiménez-García R, Linares-García-Valdecasas R, Palomar-Gallego MA, Jiménez-Trujillo I, López-de-Andrés A, et al. Infection by Epstein–Barr virus in Fes (Morocco). Prevalence and predictors of positivity in nasopharyngeal cancer. *J Infect Public Health.* 1 nov 2018;11(6):807-11.
32. Mulder FJ, Klufah F, Janssen FME, Farshadpour F, Willems SM, de Bree R, et al. Presence of Human Papillomavirus and Epstein–Barr Virus, but Absence of Merkel Cell Polyomavirus, in Head and Neck Cancer of Non-Smokers and Non-Drinkers. *Front Oncol.* 20 janv 2021;10:560434.
33. Prabhu SR. Neoplasia and Carcinogenesis. In: Prabhu SR, éditeur. *Textbook of General Pathology for Dental Students* [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2023 [cité 21 juill 2025]. p. 81-96. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-031-31244-1_11
34. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol* [Internet]. 2018 [cité 9 mars 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00211>
35. Sun Z, Sun X, Chen Z, Du J, Wu Y. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Risk Factors, Molecular Alterations, Immunology and Peptide Vaccines. *Int J Pept Res Ther.* 2022;28(1):19.
36. Dotto GP, Rustgi AK. Squamous Cell Cancers: A Unified Perspective on Biology and Genetics. *Cancer Cell.* 9 mai 2016;29(5):622-37.
37. Beddok A, Krieger S, Castera L, Stoppa-Lyonnet D, Thariat J. Management of Fanconi Anemia patients with head and neck carcinoma: Diagnosis and treatment adaptation. *Oral Oncol.* 1 sept 2020;108:104816.
38. Thompson LDR. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin.* mars 2017;10(1):15-33.
39. Cancer stem cells enrichment with surface markers CD271 and CD44 in human head and neck squamous cell carcinomas | *Carcinogenesis* | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 juill 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/carcin/article/41/4/458/5632024>
40. Yu CC, Hu FW, Yu CH, Chou MY. Targeting CD133 in the enhancement of chemosensitivity in oral squamous cell carcinoma–derived side population cancer stem cells. *Head Neck.* 2016;38(S1):E231-8.
41. Yu SS, Cirillo N. The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. *J Cell Physiol.* 2020;235(1):65-73.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

42. Eckhardt M, Zhang W, Gross AM, Von Dollen J, Johnson JR, Franks-Skiba KE, et al. Multiple Routes to Oncogenesis Are Promoted by the Human Papillomavirus–Host Protein Network. *Cancer Discov.* 1 nov 2018;8(11):1474-89.
43. Westra WH. The pathology of HPV-related head and neck cancer: Implications for the diagnostic pathologist. *Semin Diagn Pathol.* janv 2015;32(1):42-53.
44. Zhu X, Zhang F, Zhang W, He J, Zhao Y, Chen X. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in head and neck cancer: A meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2013;108(6):387-97.
45. Tsai MS, Chen WC, Lu CH, Chen MF. The prognosis of head and neck squamous cell carcinoma related to immunosuppressive tumor microenvironment regulated by IL-6 signaling. *Oral Oncol.* 1 avr 2019;91:47-55.
46. Augsten M. Cancer-Associated Fibroblasts as Another Polarized Cell Type of the Tumor Microenvironment. *Front Oncol* [Internet]. 2014 [cité 20 déc 2022];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2014.00062>
47. Sørensen BS, Busk M, Olthof N, Speel EJ, Horsman MR, Alsner J, et al. Radiosensitivity and effect of hypoxia in HPV positive head and neck cancer cells. *Radiother Oncol.* 1 sept 2013;108(3):500-5.
48. Canning M, Guo G, Yu M, Myint C, Groves MW, Byrd JK, et al. Heterogeneity of the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Immune Landscape and Its Impact on Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2019 [cité 20 déc 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00052>
49. Partlová S, Bouček J, Kloudová K, Lukešová E, Zábrodský M, Grega M, et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *OncoImmunology.* 2 janv 2015;4(1):e965570.
50. Bishop JA. OSPs and ESPs and ISPs, Oh My! An Update on Sinonasal (Schneiderian) Papillomas. *Head Neck Pathol.* 1 sept 2017;11(3):269-77.
51. Westra WH. The Morphologic Profile of HPV-Related Head and Neck Squamous Carcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Clinical Management. *Head Neck Pathol.* 1 juill 2012;6(1):48-54.
52. Leoncini G, Zanetti L. The papillomas of the sinonasal tract. A comprehensive review. *Pathologica.* 1 mars 2017;109(1):31-4.
53. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol.* 1 sept 2019;13(3):423-39.
54. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Oral Candidiasis and the Medically Compromised Patient. In: Lynge Pedersen AM, éditeur. *Oral Infections and General Health: From Molecule to Chairside* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 6 août 2025]. p. 65-77. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-25091-5_8
55. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis.* 2021;27(8):1947-76.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

56. Akrish S, Eskander-Hashoul L, Rachmiel A, Ben-Izhak O. Clinicopathologic analysis of verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma as part of the clinicopathologic spectrum of oral proliferative verrucous leukoplakia: A literature review and analysis. *Pathol - Res Pract*. 1 déc 2019;215(12):152670.
57. Saraniti C, Gallina S, Verro B. NBI and Laryngeal Papillomatosis: A Diagnostic Challenge: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2022;19(14):8716.
58. Odell E, Eckel HE, Simo R, Quer M, Paleri V, Klussmann JP, et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part I: aetiology and pathological classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(6):1717-22.
59. Gale N, Cardesa A, Hernandez-Prera JC, Slootweg PJ, Wenig BM, Zidar N. Laryngeal Dysplasia: Persisting Dilemmas, Disagreements and Unsolved Problems—A Short Review. *Head Neck Pathol*. 1 déc 2020;14(4):1046-51.
60. Épidermoïde in situ et métaplasie du larynx – Pathologieinfo.fr [Internet]. 2025 [cité 29 juill 2025]. Disponible sur: <https://pathologieinfo.fr/epidermoide-in-situ-ou-metaplasie-du-larynx/>
61. Elgart K, Faden DL. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Etiology, Pathogenesis, and the Role of Human Papilloma Virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 1 juin 2020;8(2):111-9.
62. Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors [Internet]. [cité 24 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/12/116>
63. Kaitouni ZI, Ammor YM, Benyouness, L, Darfaoui M, Lalya I, Elomrani A, et al. Therapeutic Aspects of Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer in Young Adults (Under 40 Years Old). *SAS J Med*. 10 juin 2023;9(06):650-4.
64. Lam WKJ, King AD, Miller JA, Liu Z, Yu KJ, Chua MLK, et al. Recommendations for Epstein-Barr virus-based screening for nasopharyngeal cancer in high- and intermediate-risk regions. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 avr 2023;115(4):355-64.
65. Müller S, Boy SC, Day TA, Magliocca KR, Richardson MS, Sloan P, et al. Data Set for the Reporting of Oral Cavity Carcinomas: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration of Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 30 nov 2018;143(4):439-46.
66. Martinez RCP, Sathasivam HP, Cosway B, Paleri V, Fellows S, Adams J, et al. Clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1 mai 2018;56(4):332-7.
67. Aswani J, Anzala O, Mwang'ombe N. High Risk Human Papillomavirus in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients at Kenyatta National Hospital, Kenya. *Afr J Health Sci*. 2019;32(2):1-14.
68. Bouhir S, Mortuaire G, Dubrulle-Berthelot F, Leroy X, Deken-Delannoy V, Rysman B, et al. Évaluation radiologique de l'envahissement mandibulaire dans les carcinomes épidermoïdes de cavité buccale et d'oropharynx. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 1 oct 2019;136(5):353-8.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

69. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* févr 2020;32(1):18-25.
70. Majszyk D, Bruzgielewicz A, Osuch-Wójcikiewicz E, Rzepakowska A, Niemczyk K. Gender-related incidence, risk factors exposure and survival rates of laryngeal cancers – the 10-years analysis of trends from one institution. *Pol J Otolaryngol.* 2019;73(3):6-10.
71. Kaichouh Z. Intérêt de la Jet ventilation au cours de la laryngoscopie en suspension. [Internet] [Thesis]. 2019 [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17288>
72. Thompson LDR, Bishop JA. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol.* 1 mars 2022;16(1):1-18.
73. Thariat J, Hourseau M, Baglin AC, Digue L, Vulquin N, Badoual C, et al. Variants des carcinomes épidermoïdes dans les voies aérodigestives supérieures (VADS), implications pour le diagnostic et la prise en charge, selon les référentiels du REFCOR. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2019;106(4):395-403.
74. Petersson F. EBV-Associated Non-keratinizing Nasopharyngeal Carcinoma with Prominent Spindled Cell and Whorling Patterns: A Previously Unreported Histological Variant in a Patient Presenting with Dermatomyositis. *Head Neck Pathol.* 1 mars 2020;14(1):203-7.
75. Müller S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol.* 1 mars 2017;11(1):33-40.
76. Zidar N, Gale N. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol.* 1 mars 2022;16(1):31-9.
77. Verrucous Squamous Cell Carcinoma - Lester D. R. Thompson, 2021 [Internet]. [cité 21 mai 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0145561319871712>
78. El-Mofty SK. HPV-Related Squamous Cell Carcinoma Variants in the Head and Neck. *Head Neck Pathol.* 1 juill 2012;6(1):55-62.
79. Stevens TM, Bishop JA. HPV-related carcinomas of the head and neck: morphologic features, variants, and practical considerations for the surgical pathologist. *Virchows Arch.* août 2017;471(2):295-307.
80. Augustin JG, Lepine C, Morini A, Brunet A, Veyer D, Brochard C, et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue? *Front Oncol* [Internet]. 2020 [cité 18 déc 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01751>
81. Salazar CR, Anayannis N, Smith RV, Wang Y, Haigentz M, Garg M, et al. Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2404-12.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

82. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 18 déc 2017;142(5):559-97.
83. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, et al. p16 Protein Expression and Human Papillomavirus Status As Prognostic Biomarkers of Nonoropharyngeal Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 déc 2014;32(35):3930-8.
84. Buonocore DJ, Fowle E, Lin O, Xu B, Katabi N, Cohen JM. Cytologic evaluation of p16 staining in head and neck squamous cell carcinoma in CytoLyt versus formalin-fixed material. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(12):750-6.
85. Barasch S, Mohindra P, Hennrick K, Hartig GK, Harari PM, Yang DT. Assessing p16 status of oropharyngeal squamous cell carcinoma by combined assessment of the number of cells stained and the confluence of p16 staining: a validation by clinical outcomes. *Am J Surg Pathol.* sept 2016;40(9):1261-9.
86. Lewis JS, Chernock RD, Bishop JA. Squamous and Neuroendocrine Specific Immunohistochemical Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Tissue Microarray Study. *Head Neck Pathol.* 1 mars 2018;12(1):62-70.
87. Kim KY, Lewis Jr. JS, Chen Z. Current status of clinical testing for human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Pathol Clin Res.* 2018;4(4):213-26.
88. Augustin J, Outh-Gauer S, Mandavit M, Gasne C, Grard O, Denize T, et al. Evaluation of the efficacy of the 4 tests (p16 immunochemistry, polymerase chain reaction, DNA, and RNA in situ hybridization) to evaluate a human papillomavirus infection in head and neck cancers: a cohort of 348 French squamous cell carcinomas. *Hum Pathol.* 1 août 2018;78:63-71.
89. Lewis JS. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in 2020: Where Are We Now and Where Are We Going? *Head Neck Pathol.* 2 mars 2020;14(2):321-9.
90. Rooper LM, Gandhi M, Bishop JA, Westra WH. RNA in-situ hybridization is a practical and effective method for determining HPV status of oropharyngeal squamous cell carcinoma including discordant cases that are p16 positive by immunohistochemistry but HPV negative by DNA in-situ hybridization. *Oral Oncol.* 1 avr 2016;55:11-6.
91. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1186-98.
92. Bishop JA, Lewis JS, Rocco JW, Faquin WC. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. *Semin Diagn Pathol.* 1 sept 2015;32(5):344-51.
93. Endo F, Tabata T, Sadato D, Kawamura M, Ando N, Oboki K, et al. Development of a simple and quick immunochromatography method for detection of anti-HPV-16/-18 antibodies. *PLOS ONE.* 3 févr 2017;12(2):e0171314.
94. Gradíssimo A, Burk RD. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention. *Expert Rev Mol Diagn.* 3 avr 2017;17(4):379-91.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

95. Multimodal detection of molecular residual disease in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck | Cell Death & Differentiation [Internet]. [cité 24 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41418-024-01272-y>
96. Dolens E da S, Dourado MR, Almangush A, Salo TA, Gurgel Rocha CA, da Silva SD, et al. The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 10 nov 2021 [cité 21 mai 2025];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.784924/full>
97. Lambiel S, Dulguerov P. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Rev Médicale Suisse*. 2017;13(577):1684-9.
98. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K, Boterberg T, Deron P, et al. Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39(9):1733-43.
99. Dik EA, Ipenburg NA, Kessler PA, van Es RJJ, Willems SM. The value of histological grading of biopsy and resection specimens in early stage oral squamous cell carcinomas. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 1 juin 2018;46(6):1001-6.
100. Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I, Psyrris A. Diagnostic Tumor Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in the Clinical Setting. *Front Oncol*. 29 août 2019;9:827.
101. Quintana DMVO, Dedivitis RA, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion in oral cancer: a systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. févr 2022;42(1):17-25.
102. Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Stojan P, Rinaldo A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol*. 1 août 2020;107:104799.
103. Chen TC, Chang HL, Yang TL, Lou PJ, Chang YL, Ko JY, et al. Impact of dysplastic surgical margins for patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 1 oct 2019;97:1-6.
104. Lim SM, Cho SH, Hwang IG, Choi JW, Chang H, Ahn MJ, et al. Investigating the Feasibility of Targeted Next-Generation Sequencing to Guide the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 9 mai 2018;51(1):300-12.
105. Serhier Z, Bendahhou K, Abdelaziz AB, Othmani MB. Fiche Méthodologique n°1 : Comment calculer la taille d'un échantillon pour une étude observationnelle ? Methodological sheet n°1: How to calculate the size of a sample for an observational study? *Tunis Med*. 2020;98.
106. H NK, Narayan M, Rajkumar K, Vasanthi V. Expression of Pan-cytokeratin [Ae1/Ae3] in Oral Squamous Cell Carcinoma and Potential Malignant Oral Disorders A Comparative Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Care*. 17 mai 2022;7(2):357-62.
107. Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: Practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(12):871-84.
108. Völkel C, De Wispelaere N, Weidemann S, Gorbokon N, Lennartz M, Luebke AM, et al. Cytokeratin 5 and cytokeratin 6 expressions are unconnected in normal and cancerous tissues and have separate diagnostic implications. *Virchows Arch*. 1 févr 2022;480(2):433-47.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

109. Steurer S, Riemann C, Büscheck F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. p63 expression in human tumors and normal tissues: a tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res.* 25 janv 2021;9(1):7.
110. Mandal AP, Saha R, Das C, Sengupta A. Sinonasal mass lesions: A clinicopathological study with p63 and p16 immunohistochemical expressions. *J Oral Maxillofac Pathol.* déc 2022;26(4):501.
111. Murali Mohan R, Sahu KK, Suresh PK. Immunohistochemical comparison of p63 and p40 in head and neck Spindle Cell Carcinoma. *Pathol - Res Pract.* 1 janv 2022;229:153733.
112. Bishop JA, Montgomery EA, Westra WH. Use of p40 and p63 Immunohistochemistry and Human Papillomavirus Testing as Ancillary Tools for the Recognition of Head and Neck Sarcomatoid Carcinoma and Its Distinction From Benign and Malignant Mesenchymal Processes. *Am J Surg Pathol.* févr 2014;38(2):257-64.
113. Ramesh PS, Devegowda D, Singh A, Thimmulappa RK. NRF2, p53, and p16: Predictive biomarkers to stratify human papillomavirus associated head and neck cancer patients for de-escalation of cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 avr 2020;148:102885.
114. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazelzad R, Albert T, et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Int J Cancer.* 2019;145(6):1465-74.
115. Yoon G, Koh CW, Yoon N, Kim JY, Kim HS. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma. *Oncotarget.* 25 nov 2016;8(3):4826-36.
116. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 1 oct 2012;136(10):1266-97.
117. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 26 nov 2020;6(1):92.
118. Alsharif A, Alsharif MT, Samman M, Binmadi N, Kassim S, Mourad S, et al. Forecasting Head and Neck Cancer Trends in GCC Countries: Implications for Public Health Policy and Strategy. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 31 déc 2023 [cité 20 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/RMHP.S445162>
119. Kaste LM, Dolecek TA, Zavras AI. Head and Neck Cancer Epidemiology and Health Services Research. In: Radosevich JA, éditeur. *Head & Neck Cancer: Current Perspectives, Advances, and Challenges* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [cité 14 avr 2025]. p. 37-71. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5827-8_3
120. Prabhash K, Babu G, Chaturvedi P, Kuriakose M, Birur P, Anand AK, et al. Indian clinical practice consensus guidelines for the management of squamous cell carcinoma of head and neck. *Indian J Cancer.* févr 2020;57(Suppl 1):S1.
121. Amourache Y, Douche S, Filali T, Bounser H. Results of a Prospective Study on Multidisciplinary Care of Head and Neck Cancer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

122. Dittberner A, Friedl B, Wittig A, Buentzel J, Kaftan H, Boeger D, et al. Gender Disparities in Epidemiology, Treatment, and Outcome for Head and Neck Cancer in Germany: A Population-Based Long-Term Analysis from 1996 to 2016 of the Thuringian Cancer Registry. *Cancers*. nov 2020;12(11):3418.
123. Alam MS, Siddiqui SA, Perween R. Epidemiological profile of head and neck cancer patients in Western Uttar Pradesh and analysis of distributions of risk factors in relation to site of tumor. *J Cancer Res Ther*. sept 2017;13(3):430.
124. Oudjehih M, Deltour I, Bouhidel ML, Bouhidel A, Marref A, Luzon V, et al. Smokeless Tobacco Use, Cigarette Smoking, and Upper Aerodigestive Tract Cancers: A Case-Control Study in the Batna Region, Algeria, 2008-2011. *Tob Use Insights*. 2020;13:1179173X20902239.
125. Khouani A. Epidemiological-Trends-and-Statistical-Analysis-of-Upper-Aerodigestive-Tract-Cancer-in-Western-Algeria-A-7-Year-Study.pdf [Internet]. *African Journal of Biological Sciences*. 2024 [cité 6 août 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Ilyes-Zatla/publication/380753368_Epidemiological_Trends_and_Statistical_Analysis_of_Upper_Aerodigestive_Tract_Cancer_in_Western_Algeria_A_7-Year_Study/links/664cf1aebc86444c72f5ddb4/Epidemiological-Trends-and-Statistical-Analysis-of-Upper-Aerodigestive-Tract-Cancer-in-Western-Algeria-A-7-Year-Study.pdf
126. Khouchani M, Igarramen T, Darouassi Y, Darfaoui M. Epidemiologic and Histopathologic Patterns of Head and Neck Cancers: A Single Institution Cohort of 1,702 Patients and a Review of the Literature. *SAS J Med*. 6 sept 2023;9(09):929-34.
127. Kerouad J, Errihani H, Ouasmani F, Benazzouz B, Chbicheb S, Mesfioui A. Tumor site related factors in patients with upper aerodigestive tract cancer in Morocco. *Ann Cancer Res Ther*. 5 juill 2021;29(2):161-8.
128. Djomou F, Siafa AB, Nkouo YCA, Eko DM, Bouba DA, Ntep DBN, et al. Aspects Epidémiologiques, Cliniques et Histologiques des Cancers de la Sphère Orl. Etude Transversale Descriptive au Chu de Yaoundé de 2015 à 2020: Epidemiology, clinical features and histology of ENT cancers: A cross sectional study from Yaounde. *Health Sci Dis* [Internet]. 3 août 2021 [cité 23 mars 2025];22(8). Disponible sur: <http://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2885>
129. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 1 mars 2017;11(1):16-22.
130. Park JO, Nam IC, Kim CS, Park SJ, Lee DH, Kim HB, et al. Sex Differences in the Prevalence of Head and Neck Cancers: A 10-Year Follow-Up Study of 10 Million Healthy People. *Cancers*. janv 2022;14(10):2521.
131. McDermott JD, Bowles DW. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. *Curr Treat Options Oncol*. 22 avr 2019;20(5):43.
132. Bertin M, Thébaud-Mony A, Counil E, Giscop93 study group, Thébaud-Mony A, Badouraly P, et al. Do Women and Men Have the Same Patterns of Multiple Occupational Carcinogenic Exposures? Results from a Cohort of Cancer Patients. *Ann Work Expo Health*. 18 avr 2018;62(4):450-64.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

133. Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, Monzani D, Sacchetto L. Updates on Larynx Cancer: Risk Factors and Oncogenesis. *Int J Mol Sci.* janv 2023;24(16):12913.
134. Stepanikova I, Oates GR. Perceived Discrimination and Privilege in Health Care: The Role of Socioeconomic Status and Race. *Am J Prev Med.* 1 janv 2017;52(1, Supplement 1):S86-94.
135. Mazul AL, Naik AN, Zhan KY, Stepan KO, Old MO, Kang SY, et al. Gender and race interact to influence survival disparities in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 1 janv 2021;112:105093.
136. Atef AM, Abdul-Hamid G. DEMOGRAPHIC PROFILE AND RISK FACTORS OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN NATIONAL ONCOLOGY CENTER IN ADEN, YEMEN: PROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY. *Electron J Univ Aden Basic Appl Sci.* 30 sept 2024;5(3):225-35.
137. Khasawneh AI, Himsawi N, Abu-Raideh J, Salameh M, Abdullah N, Khasawneh R, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Associated with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Jordanian Patients. [cité 20 mars 2025]; Disponible sur: <https://openmicrobiologyjournal.com/VOLUME/14/PAGE/57/FULLTEXT/>
138. Gavid M, Pillet ,Sylvie, Pozzetto ,Bruno, Oriol ,Mathieu, Dumollard ,Jean-Marc, Timoshenko ,Andrei P., et al. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinomas in the South-East of France: prevalence, viral expression, and prognostic implications. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1 mai 2013;133(5):538-43.
139. Augustin J, Outh-Gauer S, Mandavit M, Lépine C, Broudin C, Hans S, et al. Étude de la prévalence du papillomavirus (HPV) dans les cancers des voies aéro-digestives sur une cohorte unicentrique française de 372 patients. *Ann Pathol.* 1 sept 2020;40(5):401-10.
140. Smith CDL, McMahan AD, Purkayastha M, Creaney G, Clements K, Inman GJ, et al. Head and neck cancer incidence is rising but the sociodemographic profile is unchanging: a population epidemiological study (2001–2020). *BJC Rep.* 17 sept 2024;2(1):1-7.
141. Chauhan R, Trivedi V, Rani R, Singh U. A Study of Head and Neck Cancer Patients with Reference to Tobacco Use, Gender, and Subsite Distribution. *South Asian J Cancer.* 2 févr 2022;11:46-51.
142. Miao L, Wang L, Yuan H, Hang D, Zhu L, Du J, et al. MicroRNA-101 polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Tumor Biol.* 1 mars 2016;37(3):4169-74.
143. Fakhry C, Krapcho M, Eisele DW, D'Souza G. Head and neck squamous cell cancers in the United States are rare and the risk now is higher among white individuals compared with black individuals. *Cancer.* 2018;124(10):2125-33.
144. Arantes H, Morais DCR, Rego MA do C, Batista P de M, Marcelino CP, Almeida MF, et al. Head and neck squamous cell carcinoma epidemiology at diagnosis: A description of public and private health care systems in Brazil regarding tumor location, staging and risk factors. *Oral Oncol Rep.* 1 sept 2024;11:100645.
145. Seedat J, Coutts K, Vlok E. Epidemiology and demographics of head and neck cancer in Africa: A scoping review. *Afr J Prim Health Care Amp Fam Med.* 2023;15(1):1-13.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

146. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 26 nov 2020;6(1):1-22.
147. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 1 mars 2016;91(3):386-96.
148. Arantes H, Morais DCR, Rego M a. DC, Almeida M, Batista P de M, Zuppo I de F, et al. EPH238 Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Epidemiology at Diagnosis: A Description of Public and Private Health Care Systems in Brazil Regarding Tumor Location, Staging, Risk Factors and Mortality. *Value Health*. 1 juin 2023;26(6):S206.
149. Liu X, Gao X lei, Liang X hua, Tang Y ling. The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oncotarget*. 12 août 2016;7(40):66226-38.
150. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 mai 2019;137:84-91.
151. Igissin N, Zatonskikh V, Telmanova Z, Tulebaev R, Moore M. Laryngeal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. nov 2023;52(11):2248-59.
152. Rapport_Registre_Cancer_Constantine_Année_2019 [Internet]. Google Docs. [cité 24 avr 2025]. Disponible sur: https://docs.google.com/document/u/0/d/13KH6VGU2Ac_k98N43k863wognmuR9yGedwjEA_CfmBhQ/edit?usp=drive_web&pli=1&authuser=0&usp=embed_facebook
153. Kariche N, Hortal MT, Benyahia S, Alemany L, Moulai N, Clavero O, et al. Comparative assessment of HPV, alcohol and tobacco etiological fractions in Algerian patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 13 mars 2018;13(1):8.
154. Ben Elhadj M, Amine OEL, Mokni Baizig N, Ben Ayoub W, Goucha A, El May MV, et al. Expression Profile of Survivin and p16 in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: Contribution of Tunisian Patients. *Ear Nose Throat J*. 1 janv 2021;100(1):NP7-15.
155. Dzon HBO, Diembi S, Ngouoni GC, Bolenga LA, Tsierie-Tsoba A, Odzili FI, et al. Cancers du Larynx à Brazzaville : Difficultés de Prise en Charge et Survie des Patients. *Health Sci Dis [Internet]*. 2020 [cité 27 avr 2025];21(1). Disponible sur: <https://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/1762>
156. Carvalho GB de, Kohler HF, Lira RB, Vartanian JG, Kowalski LP. Survival results of 3786 patients with stage I or II laryngeal squamous cell carcinoma: a study based on a propensity score. *Braz J Otorhinolaryngol*. 27 juin 2022;88:337-44.
157. Chen WC, Chuang HC, Lin YT, Huang CC, Chien CY. Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *PeerJ*. 30 mai 2017;5:e3395.
158. Atighechi S, Meybodan M, Dadgarnia MH, Baradaranfar MH, Behniafard N. Investigating the Prevalence of Human Papilloma Virus in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx and Its Correlation with Disease Prognosis. *Iran J Otorhinolaryngol*. mai 2016;28(86):197-202.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

159. Rivière D, Mancini J, Santini L, Giovanni A, Dessi P, Fakhry N. Lymph-node metastasis following total laryngectomy and total pharyngolaryngectomy for laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: Frequency, distribution and risk factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 1 juin 2018;135(3):163-6.
160. Maamri A, Ben El Mostafa S. The Environmental Health Role in Reducing Non Communicable Diseases Through a Healthy Lifestyle. In: Boutayeb A, éditeur. *Disease Prevention and Health Promotion in Developing Countries* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 29 avr 2025]. p. 39-59. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-34702-4_4
161. Schwartz N, Chaudhri RA, Hadadi A, Schwartz Z, Boyan BD. 17Beta-Estradiol Promotes Aggressive Laryngeal Cancer Through Membrane-Associated Estrogen Receptor-Alpha 36. *Horm Cancer.* 1 févr 2014;5(1):22-32.
162. Oukessou Y, Chebaatha A, Berrada O, Abada RL, Rouadi S, Roubal M, et al. Primary carcinoma of the larynx in females: A case series. *Ann Med Surg* [Internet]. juin 2022 [cité 17 mars 2025];78. Disponible sur: https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/06000/primary_carcinoma_of_the_larynx_in_females__a_case.147.aspx
163. Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Boysen M, Brøndbo K. Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer. *PLOS ONE.* 14 juill 2017;12(7):e0179371.
164. Bertino G, Pedretti F, Mauramati S, Filauro M, Vallin A, Mora F, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* avr 2023;43(2 Suppl 1):S111-22.
165. Mousavi SE, Ilaghi M, Mirzazadeh Y, Mosavi Jarrahi A, Nejadghaderi SA. Global epidemiology and socioeconomic correlates of hypopharyngeal cancer in 2020 and its projection to 2040: findings from GLOBOCAN 2020. *Front Oncol.* 2 sept 2024;14:1398063.
166. Hypopharynx : aperçu | ScienceDirect [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hypopharynx>
167. Pongsapich W, Eakkasem N, Siritantikorn S, Pithuksurachai P, Bongsabhikul K, Chongkolwatana C. Prevalence of HPV infection in hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma at Thailand's largest tertiary referral center. *Infect Agent Cancer.* 2 nov 2017;12(1):58.
168. Kijowska J, Grzegorzczak J, Gliwa K, Jędras A, Sitarz M. Epidemiology, Diagnostics, and Therapy of Oral Cancer—Update Review. *Cancers.* 14 sept 2024;16(18):3156.
169. Chbicheb S, Akerzoul N, Wady WE. Oral Squamous Cell Carcinoma in Moroccan Population: A Cartographic Study. 2015;1(1).
170. Alsbeih G, Al-Harbi N, Bin Judia S, Al-Qahtani W, Khoja H, El-Sebaie M, et al. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Infection and the Association with Survival in Saudi Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers.* juin 2019;11(6):820.
171. Fatima J, Fatima E, Mehmood F, Ishtiaq I, Khan MA, Khurshid HMS, et al. Comprehensive Analysis of Oral Squamous Cell Carcinomas: Clinical, Epidemiological, and Histopathological Insights With a Focus on Prognostic Factors and Survival Time. *Cureus* [Internet]. 18 févr 2024 [cité 27 avr 2025]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/228867-comprehensive->

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

analysis-of-oral-squamous-cell-carcinomas-clinical-epidemiological-and-histopathological-insights-with-a-focus-on-prognostic-factors-and-survival-time

172. Ko HH, Wu FY, Chen YS, Lin W, Fang CK, Bai CH, et al. Sex differences in prognostic factors and genomic variations in oral squamous cell carcinoma: A 5-year retrospective study. *J Dent Sci* [Internet]. 3 janv 2025 [cité 17 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1991790224004537>
173. Omitola OG, Soyele OO, Sigbeku O, Okoh D, Akinshipo AO, Butali A, et al. A multi-centre evaluation of oral cancer in Southern and Western Nigeria: An African oral pathology research consortium initiative. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2025];28(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/167223>
174. Rettig EM, Gooi Z, Bardin R, Bogale M, Rooper L, Acha E, et al. Oral Human Papillomavirus Infection and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Rural Northwest Cameroon. *OTO Open*. 1 janv 2019;3(1):2473974X18818415.
175. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 juin 2021;30(6):1035-47.
176. Atif F. Epidemiological Features of Nasopharynx Carcinoma [Internet]. <http://www.multiarticlesjournal.com/>. 2023 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://multiarticlesjournal.com/uploads/articles/IJCRM-2023-2-5-3.pdf>
177. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 1 mars 2022;16(1):19-30.
178. Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 juin 2021;30(6):1035-47.
179. Mokni-Baizig N, Gorgi Y, Elghourabi M, Makhlof M, Boussen H, Gritli S, et al. HLA-A*26-A*30 and HLA-DRB1*10 could be predictors of nasopharyngeal carcinoma risk in high-risk Tunisian families. *J Oral Sci*. 2017;59(2):289-96.
180. Long term disease-free survival in locoregional, metastatic and/or recurrent UCNT. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18023
181. Cantù G. Nasopharyngeal carcinoma. A “different” head and neck tumour. Part A: from histology to staging. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. avr 2023;43(2):85-98.
182. Zhang Y, Rungay H, Li M, Cao S, Chen W. Nasopharyngeal Cancer Incidence and Mortality in 185 Countries in 2020 and the Projected Burden in 2040: Population-Based Global Epidemiological Profiling. *JMIR Public Health Surveill*. 20 sept 2023;9(1):e49968.
183. Ayad M, Rabahi K. Nasopharyngeal cancer in children and adolescents in Algeria. *Eur J Surg Oncol*. 1 mars 2018;44:S29-30.
184. Boumansour NFZ, Kehili H, Bengueddach A, Boughrara W, Midoun N. Dietary Risk Factors of Nasopharyngeal Carcinoma: A Case-Control Study in Western Algeria. 13 déc 2024;e02506882329689.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

185. Wided BAH, Hamouda B, Hamadi H, Mansour BA. Nasopharyngeal Carcinoma Incidence in North Tunisia: Negative Trends in Adults but not Adolescents, 1994-2006. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(7):2653-7.
186. Raissouni S, Rais G, Lkhoyaali S, Aitelhaj M, Mouzount H, Mokrim M, et al. Clinical prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Moroccan population. 2013;(14).
187. Edris A, Mohamed MA, Mohamed NS, Siddig EE. Molecular Detection of Epstein - Barr virus in Nasopharyngeal Carcinoma among Sudanese population. *Infect Agent Cancer.* 8 nov 2016;11(1):55.
188. Asante DB, Asmah RH, Adjei AA, Kyei F, Simpong DL, Brown CA, et al. Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinomas at the Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. *Sci World J.* 2017;2017(1):2721367.
189. Qiao H, Tan XR, Li H, Li JY, Chen XZ, Li YQ, et al. Association of Intratumoral Microbiota With Prognosis in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma From 2 Hospitals in China. *JAMA Oncol.* 1 sept 2022;8(9):1301-9.
190. Blumberg J, Monjane L, Prasad M, Carrilho C, Judson BL. Investigation of the presence of HPV related oropharyngeal and oral tongue squamous cell carcinoma in Mozambique. *Cancer Epidemiol.* 1 déc 2015;39(6):1000-5.
191. Lorenzoni V, Chaturvedi AK, Vignat J, Laversanne M, Bray F, Vaccarella S. The Current Burden of Oropharyngeal Cancer: A Global Assessment Based on GLOBOCAN 2020. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2 nov 2022;31(11):2054-62.
192. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol.* 1 mars 2022;16(1):19-30.
193. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 juin 2016;108(6):dju403.
194. Nahet A, Boublenza L, Hassaine H, Masdoua N, Prétet JL, Belglaiiaa E, et al. [HPV DNA genotyping: A study of anogenital, head and neck and skin cancers in a population from west Algerian. HPV detection in different cancers from an Algerian population]. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2016;103(5):455-60.
195. Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, et al. Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer.* 2014;134(3):497-507.
196. Wierzbicka M, Klussmann JP, San Giorgi MR, Wuerdemann N, Dikkers FG. Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. *Vaccine.* 22 avr 2021;39(17):2344-50.
197. Fakhry C, Waterboer T, Westra WH, Rooper LM, Windon M, Troy T, et al. Distinct biomarker and behavioral profiles of human papillomavirus-related oropharynx cancer patients by age. *Oral Oncol.* 1 févr 2020;101:104522.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

198. Augustin J, Mandavit M, Outh-Gauer S, Grard O, Gasne C, Lépine C, et al. HPV RNA CISH score identifies two prognostic groups in a p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma population. *Mod Pathol*. 1 janv 2018;31(11):1645-52.
199. Bishop JA, Westra WH. Ciliated HPV-related Carcinoma: A Well-differentiated Form of Head and Neck Carcinoma That Can Be Mistaken for a Benign Cyst. *Am J Surg Pathol*. nov 2015;39(11):1591.
200. Miligi L, Buzzoni C, Piro Sara. Epidemiology of Sinonasal Cancer. In: Franchi A, éditeur. *Pathology of Sinonasal Tumors and Tumor-Like Lesions* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 20 mai 2025]. p. 3-17. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-29848-7_1
201. Cancer (IARC) IA for R on. Cancer incidence in five continents [Internet]. Borealis; 2022 [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1882835443049018496>
202. Kılıç S, Kılıç SS, Kim ES, Baredes S, Mahmoud O, Gray ST, et al. Significance of human papillomavirus positivity in sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(10):980-9.
203. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(1):74-81.
204. Boxberg M, Jesinghaus M, Dorfner C, Mogler C, Drecoll E, Warth A, et al. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. *Histopathology*. 2017;70(7):1125-37.
205. Almangush A, Bello IO, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, et al. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: Prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head Neck*. 2014;36(6):811-8.
206. ION CIUCĂ (MĂRĂȘESCU) FI, MARASESCU PC, MATEI M, FLORESCU AM, MARGARITESCU C, PETRESCU SMS, et al. Epidemiological and Histopathological Aspects of Tongue Squamous Cell Carcinomas-Retrospective Study. *Curr Health Sci J*. 2018;44(3):211-24.
207. Zhu Y, Liu H, Xie N, Liu X, Huang H, Wang C, et al. Impact of tumor budding in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(2):542-50.
208. Takkem A, Barakat C, Zakaraia S, Zaid K, Najmeh J, Ayoub M, et al. Ki-67 Prognostic Value in Different Histological Grades of Oral Epithelial Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(11):3279-86.
209. Boxberg M, Kuhn PH, Reiser M, Erb A, Steiger K, Pickhard A, et al. Tumor Budding and Cell Nest Size Are Highly Prognostic in Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Further Evidence for a Unified Histopathologic Grading System for Squamous Cell Carcinomas of the Upper Aerodigestive Tract. *Am J Surg Pathol*. mars 2019;43(3):303.
210. Wolfer S, Elstner S, Schultze-Mosgau S. Degree of Keratinization Is an Independent Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 févr 2018;76(2):444-54.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

211. Alonso JE, Kuan EC, Arshi A, St. John MA. A population-based analysis of verrucous carcinoma of the oral cavity. *The Laryngoscope*. 2018;128(2):393-7.
212. Echanique KA, Desai SV, Marchiano E, Spinazzi EF, Strojjan P, Baredes S, et al. Laryngeal Verrucous Carcinoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Neck Surg*. 1 janv 2017;156(1):38-45.
213. Fawaz B, Vieira ,Carlos, Decker ,Ashley, and Lawrence N. Surgical treatment of verrucous carcinoma: a review. *J Dermatol Treat*. 19 mai 2022;33(4):1811-5.
214. Kristofelc N, Zidar N, Strojjan P. Oral verrucous carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Radiol Oncol*. 22 mars 2023;57(1):1-11.
215. Xie C, Liao J, Huang C, Wei F, Liu T, Wen W, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the hypopharynx: an analysis of 213 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 avr 2022;279(4):2099-107.
216. Silveira FM, Schuch LF, Bologna-Molina R. Classificatory updates in verrucous and cuniculatum carcinomas: Insights from the 5th edition of WHO-IARC head and neck tumor classification. *World J Clin Oncol*. 24 avr 2024;15(4):464-7.
217. Basaloid squamous cell carcinoma: a 31-year retrospective study and analysis of 214 cases reported in the literature | *Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10006-020-00828-9>
218. Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Larynx: A National Cancer Database Analysis - Mejd Jumaily, Farhoud Faraji, Donald Zhang, Ronald J. Walker, Gregory M. Ward, 2019 [Internet]. [cité 21 mai 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599818816299>
219. Ricciardiello F, Caraglia M, Iorio B, Abate T, Boccellino M, Colella G, et al. Aggressiveness pattern and second primary tumor risk associated with basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncotarget*. 28 sept 2017;8(56):95791-8.
220. Rooper LM, McCuiston AM, Westra WH, Bishop JA. SOX10 Immunoexpression in Basaloid Squamous Cell Carcinomas: A Diagnostic Pitfall for Ruling out Salivary Differentiation. *Head Neck Pathol*. 1 déc 2019;13(4):543-7.
221. Ding L, Bi ZF, Yuan H, Zhao XH, Guan XD, Yao HR, et al. Sarcomatoid Carcinoma in the Head and Neck: A Population-Based Analysis of Outcome and Survival. *The Laryngoscope*. 2021;131(2):E489-99.
222. Mingo KM, Derakhshan A, Abdullah N, Chute DJ, Koyfman SA, Lamarre ED, et al. Characteristics and Outcomes in Head and Neck Sarcomatoid Squamous Cell Carcinoma: The Cleveland Clinic Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1 juill 2021;130(7):818-24.
223. Prieto-Granada CN, Xu B, Alzumaili B, Al Rasheed MRH, Eskander A, Enepekides D, et al. Clinicopathologic features and outcome of head and neck mucosal spindle cell squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*. 1 oct 2021;479(4):729-39.
224. Dai L, Fang Q, Li P, Liu F, Zhang X. Oncologic Outcomes of Patients With Sarcomatoid Carcinoma of the Hypopharynx. *Front Oncol* [Internet]. 24 sept 2019 [cité 21 mai 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00950/full>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

225. Raut T, Keshwar S, Jaisani MR, Shrestha A. Adenoid (Acantholytic) Squamous Cell Carcinoma of Mandibular Gingiva. *Case Rep Dent*. 2021;2021(1):5570092.
226. Abba M, Kaplan I, Livoff A, Zagury A, Nahlieli O, Vered M, et al. Intra-oral Acantholytic Squamous Cell Carcinoma: 55 Cases. Is this Variant more Aggressive? *Head Neck Pathol*. 1 juin 2022;16(2):388-93.
227. J. C, Srinath S, Giraddi G, Kendole RK. Adenoid Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity: a Case Report. *J Dent. mars* 2018;19(1):68-73.
228. Singh A, Qayyumi B, Chaturvedi P. An Update on Surgical Margins in the Head Neck Squamous Cell Carcinoma: Assessment, Clinical Outcome, and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 30 juin 2020;22(8):82.
229. Würdemann N, Wagner S, Sharma SJ, Prigge ES, Reuschenbach M, Gattenlöhner S, et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol [Internet]*. 30 juin 2017 [cité 29 juin 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491554/>
230. Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. *Oral Oncol*. 1 févr 2014;50(2):90-7.
231. Xing Y, Zhang J, Lin H, Gold KA, Sturgis EM, Garden AS, et al. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2016;122(4):534-45.
232. Cracchiolo JR, Xu B, Migliacci JC, Katabi N, Pfister DG, Lee NY, et al. Patterns of recurrence in oral tongue cancer with perineural invasion. *Head Neck*. 2018;40(6):1287-95.
233. Wei PY, Li WY, Tai SK. Discrete Perineural Invasion Focus Number in Quantification for T1-T2 Oral Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Neck Surg*. 1 avr 2019;160(4):635-41.
234. Aivazian K, Ebrahimi A, Low TH (Hubert), Gao K, Clifford A, Shannon K, et al. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: Quantitative subcategorisation of perineural invasion and prognostication. *J Surg Oncol*. 2015;111(3):352-8.
235. Lee LY, De Paz D, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Hsieh CH, et al. Prognostic impact of extratumoral perineural invasion in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. 2019;8(14):6185-94.
236. Asiri SS, Obeid DA, Alhamlan FS. Human Papillomavirus Associated with Head and Neck Cancer in the Middle East and North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nat Sci Med*. sept 2020;3(3):170.
237. Tham T, Machado R, Russo DP, Herman SW, Teegala S, Costantino P. Viral markers in nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis on the detection of p16INK4a, human papillomavirus (HPV), and Epstein-Barr virus (EBV). *Am J Otolaryngol*. 1 janv 2021;42(1):102762.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

238. Sjöstedt S, von Buchwald C, Agander TK, Aanaes K. Impact of human papillomavirus in sinonasal cancer—a systematic review. *Acta Oncol.* 2 sept 2021;60(9):1175-91.
239. Amanian A, Ishii M, Fakhry C, London NR. Epidemiologic Trends in Human Papillomavirus–Associated Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* juill 2024;150(7):609-18.
240. Costantino A, Haughey B, Zhu J, Mekhail T, Kandula S, Alamoudi U, et al. Sinonasal squamous cell carcinoma in the United States: Temporal and geographic patterns associated with HPV testing and positivity. *Oral Oncol.* 1 juill 2024;154:106855.
241. Fakhry C, Lacchetti C, Perez-Ordóñez B. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement Summary of the CAP Guideline. *J Oncol Pract.* oct 2018;14(10):613-7.
242. Wang Y, Wang F, Wang S, Zhang L, Fu H, Sun L, et al. p16 and p53 can Serve as Prognostic Markers for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int Dent J.* 1 juin 2024;74(3):543-52.
243. Doll C, Steffen C, Beck-Broichsitter B, Richter M, Neumann K, Pohrt A, et al. The Prognostic Significance of p16 and its Role as a Surrogate Marker for Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 281 Cases. *Anticancer Res.* mai 2022;42(5):2405-13.
244. Nauta IH, Rietbergen MM, van Bokhoven AAJD, Bloemena E, Lissenberg-Witte BI, Heideman DAM, et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol.* 1 mai 2018;29(5):1273-9.
245. Prigge E, Arbyn M, Von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16^{INK4a} immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* mars 2017;140(5):1186-98.
246. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas [Internet]. College of American Pathologists. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/human-papillomavirus-testing-in-head-and-neck-carcinomas>
247. HPV Testing Guidelines Updated for Head and Neck Carcinomas [Internet]. The Pathologist. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://thepathologist.com/issues/2025/articles/apr/hpv-testing-guidelines-updated-for-head-and-neck-carcinomas/>
248. Cazzato G, Caporusso C, Arezzo F, Cimmino A, Colagrande A, Loizzi V, et al. Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Samples for Next Generation Sequencing: Problems and Solutions. *Genes.* oct 2021;12(10):1472.
249. Reid KM, Maistry S, Ramesar R, Heathfield LJ. A review of the optimisation of the use of formalin fixed paraffin embedded tissue for molecular analysis in a forensic post-mortem setting. *Forensic Sci Int.* nov 2017;280:181-7.
250. Previderè C, Bonin S, Cuttaia C, Argentiero G, Livieri T, Cecchetto G, et al. Are pre-analytical factors fully considered in forensic FFPE molecular analyses? A systematic review reveals the need for standardised procedures. *Int J Legal Med.* juill 2025;139(4):1439-52.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

251. Perry C, Chung JY, Ylaya K, Choi CH, Simpson A, Matsumoto KT, et al. A Buffered Alcohol-Based Fixative for Histomorphologic and Molecular Applications. *J Histochem Cytochem*. 1 juill 2016;64(7):425-40.
252. Al-Maawi S, Valenzuela P, Dohle E, Heselich A, Sader R, Ghanaati S. Comparison of Different Fixation Methods for Combined Histological and Biomolecular Analysis of Fixed and Decalcified Bone Samples. *Methods Protoc*. août 2022;5(4):64.
253. Rosalik K, Tarney C, Han J. Human Papilloma Virus Vaccination. *Viruses*. 8 juin 2021;13(6):1091.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1: Fiche de demande d'examen anatomo-pathologique

Fiche de demande d'examen anatomo-pathologique

Coordonnées du patient:

<u>Nom:</u>	Sexe: Femme / Homme
<u>Prénom:</u>	Date de naissance:/...../.....
<u>Adresse:</u>	Numéro d'admission:

-Date du prélèvement :

-Type d'anesthésie : A/L A/LR A/G

-ATCD du patient :

- ATCD médicaux :
- ATCD chirurgicaux :
- ATCD toxiques :

Tabac (actif / passif)

Tabac à chiquer

Alcool

-Présentation clinique de la lésion :

.....
.....
.....

-Examens biologiques :

.....

-Examens radiologiques :

.....

-Nature du prélèvement :

.....

.....

-Examen ana-path précédent (N/Année/Résultat) :

.....

.....

Annexe 2 : Classification Internationale des Maladies CIM10.

Site anatomique	Code ICD-10
Tumeurs malignes des lèvres	C00
Tumeurs malignes de la base de la langue	C01
Tumeurs malignes au niveau des autres sites de la langue	C02
Tumeurs malignes de la gencive	C03
Tumeurs malignes du plancher buccal	C04
Tumeurs malignes du palais	C05
Tumeurs malignes des autres sites de la cavité buccale	C06
Tumeurs malignes de la parotide	C07
Tumeurs malignes des glandes salivaires autres que la parotide	C08
Tumeurs malignes des amygdales	C09
Tumeurs malignes de l'oropharynx	C10
Tumeurs malignes du nasopharynx	C11
Tumeurs malignes du sinus piriforme	C12
Tumeurs malignes de l'hypopharynx	C13
Tumeurs malignes des sites mal définis au niveau des lèvres, cavité buccale et pharynx	C14
Tumeurs malignes des cavités nasales et l'oreille moyenne	C30
Tumeurs malignes des cavités sinusiennes	C31
Tumeurs malignes du larynx	C32
Tumeurs malignes des autres sites	C76

ANNEXES

Annexe 3: Les modifications apportées dans la classification des adénopathies régionales dans la 8^{ème} édition TNM/UICC de la tête et du cou.

		Classification des adénopathies régionales clinique (cN) et pathologique (pN)	
--	--	--	--

cN		pN	
cNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable	pNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	pN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
cN1	Métastase homolatérale unique ≤ 3 cm, sans EEG	pN1	Métastase homolatérale unique ≤ 3 cm, sans EEG
cN2a	Métastase homolatérale unique >3 cm et ≤6 cm, sans EEG	pN2a	Métastase homolatérale unique, ≤ 3 cm avec EEG ou Métastase homolatérale unique > 3 cm et ≤ 6 cm, sans EEG
cN2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG	pN2b	Métastases homolatérales multiples ≤ 6 cm, sans EEG
cN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG	pN2c	Métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm, sans EEG
cN3a	Métastase > 6 cm, sans EEG	pN3a	Métastase > 6 cm, sans EEG
cN3b	Métastases unique ou multiples, avec EEG	pN3b	Métastase(s) unique ou multiples, homo et/ou controlatérale(s), >3 cm, avec EEG

En rouge, les modifications par rapport à la 7^{ème} édition TNM/ UICC

ANNEXES

Annexe 4 : Les modifications apportées dans la classification des cancers de l'oropharynx dans la 8^{ème} édition de la classification TNM/UICC

Classification des adénopathies régionales clinique (cN) et pathologique (pN) pour les cancers de l'oropharynx p16(+)*			
En rouge: modifications par rapport à la 7 ^e version de la classification TNM.			
cN		pN	
cNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable	pNX	Atteinte ganglionnaire non évaluable
cN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	pN0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
cN1	Métastases homolatérale unique ou multiples toutes ≤ 6 cm	pN1	1 à 4 métastases ganglionnaires
cN2	Métastases controlatérales ou bilatérales toutes ≤ 6 cm	pN2	≥ 5 métastases ganglionnaires
cN3	Métastase(s) > 6 cm		
Oropharynx p16(-) **		Oropharynx p16(+)	
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension	T1	idem***
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est > 2 cm et ≤ 4 cm	T2	idem***
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est > 4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte	T3	idem***
T4a	Tumeur envahit une des structures suivantes: larynx****, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux, ou mandibule	T4	Tumeur envahit une des structures suivantes: larynx****, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse, et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux, mandibule, muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne; ou engaine l'artère carotide
T4b	Tumeur envahit une des structures suivantes: muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne; ou engaine l'artère carotide		

Annexe 5 : Modification apportés dans la classification des cancers de la cavité buccale dans la 8^{ème} édition de la classification TNM/UICC.

Classification de la tumeur primitive (cT = pT) des carcinomes de la cavité buccale	
En rouge: modifications par rapport à la 7 ^e version de la classification TNM.	
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm d'invasion en profondeur
T2	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et > 5 mm d'invasion en profondeur, mais ≤ 10 mm ou Tumeur dont sa plus grande dimension est > 2 cm mais ≤ 4 cm et ≤ 10 mm d'invasion en profondeur
T3	Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension ou > 10 mm d'invasion en profondeur
T4a	Tumeur envahit la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire, ou la peau de la face
T4b	Tumeur envahit l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, ou engaine l'artère carotide interne

ANNEXES

Annexe 6 : Les modifications apportées dans la classification des cancers du nasopharynx dans la 8^{ème} édition de la classification TNM/UICC.

Classification des adénopathies régionales (cN = pN) du carcinome du nasopharynx	
NX	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétro-pharyngées, ≤ 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N2	Métastases bilatérales, ≤ 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N3	Métastases > 6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule

Classification de la tumeur primitive (cT = pT) des carcinomes du nasopharynx	
En rouge: modifications par rapport à la 7 ^e version de la classification TNM.	
T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux
T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales, et/ou des apophyses ptérygoïdiennes
T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral

RESUMES

Résumé

Introduction

Le carcinome épidermoïde (CE) de la tête et du cou est la tumeur maligne la plus fréquente dans cette localisation anatomique et la septième la plus répandue dans le monde. Il est souvent associé au tabac et à l'alcool.

La 4^{ème} et la 5^{ème} édition de la classification OMS en distinguent deux types qui sont de profils étiologique, clinique et pronostique différents : le carcinome épidermoïde HPV-négatif, et le carcinome épidermoïde HPV-positif, dont l'incidence est en forte augmentation.

Notre étude avait comme but l'étude du profil épidémiologique du carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) en Algérie et à rechercher la présence du virus HPV, afin de fournir des données scientifiques aux cliniciens pour améliorer la prise en charge des patients.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude, transversale descriptive et analytique portant sur tous les cas de CE des VADS de l'adulte diagnostiqués dans le laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU Ben Badis de Constantine pendant une période de trois (03) ans, comprise entre le 01 Janvier 2017 et 31 Décembre 2019.

Notre travail consistait en l'étude des paramètres épidémiologiques et histologiques ainsi que la recherche du virus HPV par une étude immunohistochimique à l'anticorps P16.

Résultats

Au cours de cette étude, 159 patients ont été identifiés comme étant atteints de CE des VADS, ce qui représentait 99,42% du total des tumeurs malignes dans cette localisation anatomique. La moyenne d'âge lors du diagnostic était 61,56 ans ; le sexe prédominant était le sexe masculin et représentait 86,2% des cas.

Le tabac était le facteur étiologique le plus répandu, retrouvé chez 79,2% des patients.

Le siège de survenue le plus fréquent était le larynx et représentait 50,3% des cas ; L'oropharynx et les cavités naso-sinusiennes représentaient les deux localisations les moins diagnostiqués et représentaient 1,3% et 0,6% des cas respectivement.

La recherche du virus HPV était faite par étude immunohistochimique à l'anticorps P16 pour l'ensemble de nos malades, les résultats étaient non concluants pour dix (10) malades pour des raisons techniques et négatifs pour le reste des patients.

Conclusion

Le CE des VADS reste une tumeur qui touche essentiellement le sujet âgé de sexe masculin et lié essentiellement aux facteurs de risque classiques. La détection du HPV est de plus en plus considérée comme une nécessité clinique pour l'établissement du profil pronostique et l'adaptation des traitements.

Mots clés

Carcinome épidermoïde, VADS, classification OMS, HPV, immunohistochimie, anticorps P16.

Abstract

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma is the most common malignant tumor in this anatomical location and the seventh most widespread in the world. It is often associated with tobacco and alcohol use. The 4th and 5th editions of the WHO classification distinguish two types with different etiological, clinical, and prognostic profiles: HPV-negative squamous cell carcinoma and HPV-positive squamous cell carcinoma, the incidence of which is increasing sharply. The aim of our work was to study the epidemiological profile of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in Algeria and to investigate the presence of the HPV virus, in order to provide scientific data to clinicians to improve patient management.

Materials and methods

This was a descriptive and analytical cross-sectional study on all cases of adult squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract diagnosed in the anatomical pathology and cytopathology laboratory of the Ben Badis University Hospital of Constantine during the period from January 1, 2017, to December 31, 2019. Our work consisted of studying epidemiological and histological parameters as well as searching for the HPV virus using an immunohistochemical study with the P16 antibody.

Results

During the study period, 159 patients were diagnosed with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract, which represented 99.42% of all malignant tumors in this location. The average age at diagnosis was 61.56 years, and the predominant sex was male, with 86.2% of cases. Tobacco was the most frequent etiological factor, found in 79.2% of patients. The most frequent site of occurrence was the larynx, representing 50.3% of the patients; the oropharynx and nasosinus cavities were the two least common locations, representing 1.3% and 0.6%, respectively. The search for the HPV virus was performed using an immunohistochemical study with the P16 antibody for all of our patients. The results were inconclusive for ten (10) patients for technical reasons and negative for the rest of the patients.

Conclusion

Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract remains a tumor that primarily affects elderly males and is essentially linked to classic risk factors. The detection of HPV is increasingly considered a clinical necessity for establishing the prognostic profile and adapting treatments.

Keywords

Squamous cell carcinoma, upper aerodigestive tract, WHO classification, HPV, immunohistochemistry, P16 antibody.

الملخص

المقدمة:

يُعد سرطان الخلايا الحرشفية في الرأس والعنق الورم الخبيث الأكثر شيوعًا في هذا الموضع التشريحي، والسابع من حيث الانتشار على مستوى العالم. غالبًا ما يرتبط بالتدخين واستهلاك الكحول. تميز الطبعان الرابعة والخامسة من تصنيف منظمة الصحة العالمية نوعين مختلفين من هذا السرطان، يختلفان من حيث الأسباب السريرية والتشخيصية والتكهنية: سرطان الخلايا الحرشفية السلبي لفيروس الورم الحليمي البشري (HPV-) وسرطان الخلايا الحرشفية الإيجابي لفيروس الورم الحليمي البشري (HPV+)، الذي يُسجل تزايدًا ملحوظًا في نسب الإصابة به.

هدف عملنا هو دراسة الملف الوبائي لسرطان الخلايا الحرشفية في الطرق الهوائية والهضمية العلوية (VADS) في الجزائر، والبحث عن وجود فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، بهدف توفير بيانات علمية تساعد الأطباء في تحسين التكفل بالمرضى.

المنهجية:

تتمثل هذه الدراسة في بحث وصفي تحليلي مقطعي شمل جميع حالات سرطان الخلايا الحرشفية في VADS لدى البالغين، والتي تم تشخيصها في مخبر التشريح وعلم الخلايا المرضية بمستشفى بن باديس الجامعي بقسنطينة، خلال الفترة الممتدة من 01 جانفي 2017 إلى 31 ديسمبر 2019. شمل عملنا دراسة المعطيات الوبائية والنسجية، بالإضافة إلى البحث عن فيروس HPV باستخدام دراسة مناعية نسيجية عبر الأجسام المضادة P16

النتائج:

خلال فترة الدراسة، تم تشخيص 159 مريضًا بسرطان الخلايا الحرشفية في VADS، وهو ما يمثل 99,42% من مجموع الأورام الخبيثة في هذا الموضع. كان متوسط العمر عند التشخيص 61.56 سنة، وكان الجنس الذكري هو الغالب بنسبة 86.2% من الحالات. يُعد التدخين العامل المسبب الأكثر شيوعًا، حيث وُجد لدى 79.2% من المرضى. كان الحنجرة هو الموقع الأكثر تضررًا، حيث شكّل 50.3% من الحالات، بينما كانت البلعوم الفموي والتجاويف الأنفية الجيبية أقل المواقع إصابة بنسبة 1.3% و 0.6% على التوالي. تم البحث عن فيروس HPV لدى جميع المرضى من خلال الدراسة المناعية النسيجية باستخدام الأجسام المضادة P16، وكانت النتائج غير حاسمة لدى عشرة (10) مريضًا لأسباب تقنية، وسلبية لدى باقي المرضى.

الخلاصة:

يظل سرطان الخلايا الحرشفية في VADS ورمًا يصيب أساسًا الذكور المسنين، ويرتبط بشكل رئيسي بعوامل الخطر التقليدية. يُعتبر الكشف عن فيروس HPV أمرًا ذا أهمية سريرية متزايدة لتحديد التوجه العلاجي والتكهن بمدى تطور المرض.

الكلمات المفتاحية:

سرطان الخلايا الحرشفية، VADS، تصنيف منظمة الصحة العالمية، فيروس HPV، الدراسة المناعية النسيجية، الجسم المضاد P16