

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 164

**IMPLICATION DES PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)
DANS LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES
SUPERIEURES (VADS)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Insaf BENNIS

Née le 21 Août 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Papillomavirus humain – Cancers – oropharynx – Vaccination.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie	PRESIDENT
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie	RAPPORTEUR
Mr. S. MRANI Professeur de Virologie	} JUGES
Mr. M. A. BENBOUZID Professeur Agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie	
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie	
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	
Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopéd
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Ophtalmologie
Gynécologie Obstétr
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétr
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédique
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation



Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique



Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale



Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimatio
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

DEDICACES

À ma très chère maman,

*À toi ma très chère maman, je dois tout. Sans tes sacrifices,
ton attention, ta tendresse et tes encouragements,*

Je ne serais pas arrivée où je suis.

*Quoique je fasse, je ne te remercierai jamais assez
pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Femme de principes, mère dévouée et généreuse,
tu m'as appris à donner sans rien attendre en retour,
à être authentique et à aller de l'avant.*

*Voudrais-tu trouver dans ce témoignage l'expression
de ma reconnaissance et gratitude.*

*Que Dieu, tout puissant, te garde et te procure santé
et longue vie.*

A mon très cher papa,

*Je tiens à te savoir gré pour t'être consacré
sans relâche à mon bien-être et à mon équilibre.*

*Si je suis arrivée à la situation qui est la mienne, à ce stade,
c'est essentiellement grâce à ton engagement de parent
et tes conseils si précieux. Ta présence à mes côtés
me procure force, énergie et confiance en moi.*

*En un mot, ma percée dans la vie ne serait pas ce
qu'elle est sans les sacrifices que tu as bien voulu consentir
en ma faveur.*

Je t'exprime, ici, toute ma gratitude et ma reconnaissance.

Puisse Dieu, tout puissant, te combler de ses bienfaits.

*A ma très chère sœur Imane ; son mari
ABid, et mes deux petites perles de nièces, Rhita et Mariah*

*A toi ma sœur bien-aimée, je ne saurais te remercier assez
pour ton soutien moral et affectif durant mon long parcours.*

*Ta présence et tes encouragements pendant mes moments
de stress m'ont été d'une aide précieuse.*

*A toi « Abid », tu as toujours été de bon conseil
chaque fois que j'en avais besoin.*

Tu es un autre frère que la vie m'a donné.

*A mes deux petits bijoux, Rhita et Mariah,
que je chéris par dessus tout.*

*Puisse Dieu vous procurer, ainsi qu'à vos parents,
une vie pleine de bonheur, de sérénité et de santé.*

*A mes chers frères Khalil et Ali, en témoignage
de mon affection et de ma tendresse.*

*Je ne risque pas d'oublier votre présence à mes côtés tout
au long de mon parcours scolaire, et plus particulièrement
pendant les périodes des examens.*

Une présence qui m'apportait motivation et gaieté.

Sans vous ma vie n'aurait pas le même le goût.

*Sachez que je serais toujours là pour vous
et que vous pouvez toujours compter sur moi.*

*Je vous souhaite une vie pleine de réussite et succès
dans tout ce que vous entreprenez.*

A mon très cher fiancé Saâd

*Ce travail n'aurait pu voir le jour sans
ta présente, ton soutien et tes conseils judicieux,*

*Ton amour et ta compréhension m'ont permis
de persévérer et d'aller vers l'avant.*

*Puisse dieu tout puissant te procurer santé,
réussite et prospérité.*

A ma belle famille que j'aime beaucoup,

C'est les bras ouverts que vous m'avez accueilli,

Vous êtes ma deuxième famille,

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection,
mes sincères sentiments et mon plus grand respect.*

A mes grands parents

*Un grand merci pour toute la tendresse,
les prières, les conseils et les encouragements
dont tu m'as toujours gratifiée.*

*Puisse Dieu tout puissant
vous accorder santé et longévité.*

A toutes mes tantes

*J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression
de mon respect, mon estime et tout mon amour pour vous.*

Que Dieu tout puissant vous apporte bonheur et santé.

A tous mes oncles

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de mon respect et affection pour vous.*

A tous mes cousins

*Je vous dédie ce travail en souvenir des bons moments
et de nos délires et vous souhaitez une vie pleine
de bonheur et réussite*

À tous mes très chers amis (es)

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni
et des souvenirs de tous les moments que nous avons
passé ensemble, je vous dédie
ce travail et je vous souhaite une vie pleine
de santé et de bonheur.*

REMERCIEMENTS

A mes Maîtres
Professeurs siégeant au sein du jury

*Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance
pour avoir si volontiers accepté de siéger en ce jury.
Je vous remercie infiniment de me faire cet immense
honneur et de m'éclairer de vos remarquables
connaissances respectives.*

A notre honorable maître et Président de thèse

Le professeur Zouhdi Mimoune

Professeur de Microbiologie

*Je vous remercie de l'honneur que vous
nous faites en acceptant de présider ce travail.*

*Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil
nous ont beaucoup marqués.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression
sincère de notre respect et le témoignage de notre
profonde considération.*

A notre honorable maître et Rapporteur de thèse

Le Colonel El Hamzaoui Sakina

Professeur de Microbiologie

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant
la réalisation de ce travail.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos
obligations professionnelles.*

*Nous vous remercions pour votre esprit didactique
et rigoureux, vos précisions directives et votre patience
tout au long de ce travail, qui n'aurait
pu être réalisé sans votre soutien.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde
reconnaissance et notre haute considération.*

A notre honorable Maître et juge de thèse

Le Lt-Colonel Mrani Saâd

Professeur de Virologie

*Nous sommes particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre
estime et notre respect.*

A notre honorable Maître et juge de thèse

Le professeur Benbouzid Anas

Professeur agrégé en ORL

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger
ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous
voir siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous avons été sensibles à votre gentillesse
et à votre disponibilité.*

*Soyez assuré de notre sincère gratitude
et notre grande admiration*

A notre honorable maître et Juge de thèse

Le Professeur Talal Saida

Professeur de Biochimie

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter
parmi les membres du jury.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse
et à votre accueil très aimable*

*Vos qualités humaines et professionnelles
nous inspirent un profond respect et une grande admiration.*

*Que ce travail soit le témoin de nos sincères remerciements
et notre profonde gratitude.*

*Merci infiniment d'avoir accepté de faire partie
de mon jury de thèse.*

*A notre honorable maître et Juge de thèse
Le Lt-colonel Sekhsokh Yassine
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez honorés en acceptant
de juger notre travail.*

*Nous vous remercions pour le temps que vous
nous avez consacré et pour votre présence parmi notre jury.
Que ce travail soit l'humble témoignage de notre gratitude
et sincère admiration.*

A notre honorable maître et Juge de thèse

Le professeur Laatiris Abdelkader

Professeur de Pharmacie Galénique

*Nous vous remercions pour la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre
par vos compétences et vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression
de nos respects les plus considérables.*

SOMMAIRE

I.INTRODUCTION	1
II.HISTORIQUE	3
III. RAPPELS	6
III.1 RAPPEL ANATOMIQUE	7
III.2 RAPPEL DU CYCLE CELLULAIRE	10
IV. EPIDEMIOLOGIE	12
IV.1 AGENT PATHOGENE	13
IV.1.1 Structure et organisation génomique	15
IV.1.2 Classification des HPV	20
IV.1.2.1 Classification basée sur la séquence génomique	20
IV.1.2.2 Classification basée sur le tropisme.....	23
IV.1.2.3 Classification basée sur le potentiel oncogène	24
IV.1.3 Cycle du virus	25
VI.2 RESERVOIR	27
IV.3 TRANSMISSION	27
IV.4 FACTEURS FAVORISANTS.....	29
IV.5 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	30
IV.6 REPARTITION GEOGRAPHIQUE	31
V.PHYSIOPATHOLOGIE	33
V.1 Mécanismes d'action des HPV lors des cancers des VADS	35
V.2 Profil génétique	43
VI. DIAGNOSTIC POSITIF	46
VI.1CLINIQUE.....	48
VI.1.1 Symptomatologie.....	48
VI.1.2 Examen clinique	49

VI.2 PARACLINIQUE.....	52
VI.2.1 Endoscopie	52
VI.2.2 Examen anatomopathologique	53
VI.2.3 Virologie.....	54
VI.2.3.1 Biologie moléculaire	55
VI.2.3.1.1 Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)	55
VI.2.3.1.2 Détection des transcrits viraux (dosage des ARN E6/E7)	57
VI.2.3.1.3 Quantification de l'ADN HPV	58
VI.2.3.1.4 Rétrotranscription quantitative en temps réel (qRT-PCR).....	59
VI.2.3.1.5 Hybridation in situ (ISH)	59
VI.2.3.1.6 Technologies émergentes.....	60
VI.2.3.2 Détection de la p16 par immunohistochimie.....	61
VI.2.3.3 Sérologie HPV	64
VI.2.4 Imagerie	66
VI.2.4.1 TDM (tomodensitométrie)	66
VI.2.4.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)	66
VI.2.4.3 Radiographie thoracique et échographie abdominale	66
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	68
VIII.1 UNE HYPERTROPHIE AMYGDALIENNE.....	69
VIII.2 UN REFOULEMENT DE L'AMYGDALE	69
VIII.3 UNE LOCALISATION TUBERCULEUSE OU SYPHILITIQUE DANS LEUR FORME ULCERANTE	69
VIII. TRAITEMENT	70
VIII.1 METHODES DE TRAITEMENT	71
VIII.1.1 Chirurgie.....	71
VIII.1.2 Radiothérapie.....	72

VIII.1.3 Chimiothérapie	73
VIII.2 DECISION DE TRAITEMENT	74
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC	75
X. PROPHYLAXIE.....	78
XI. CONCLUSION.....	81
RESUMES.....	Erreur ! Signet non défini.
BIBLIOGRAPHIE.....	87

I. INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV), virus ubiquitaires responsables d'infections touchant la peau et les muqueuses malpighiennes, sont largement connus pour leur responsabilité étiologique dans les cancers du col de l'utérus et une partie des autres cancers ano-génitaux.

C'est dans leur localisation au niveau des voies aéro-digestives supérieures (VADS) que les études les plus récentes portent tout leur intérêt, prouvant ainsi qu'ils seraient également impliqués dans la genèse de certains cancers au niveau de ce site.

Contrairement au cancer du col, les cancers des VADS ne sont associés à l'HPV que dans une minorité des cas, le tabac et l'alcool étant les principaux facteurs de risque. Globalement, un HPV à haut risque (HPV HR ou HPV oncogène) peut être retrouvé dans environ 25 % des cancers des VADS [1, 2] Plusieurs études indiquent que ce pourcentage ne cesse d'augmenter au fil des années [3, 4].

Les cancers des VADS associés à l'HPV présentent des caractéristiques différentes de ceux qui n'y sont pas associés, tant sur le plan clinique, histologique que pronostic.

Au Maroc il n'existe pas d'étude épidémiologique évaluant la prévalence de cette infection chez les cancéreux des VADS. L'obtention de chiffres nationaux permettra certainement de mieux apprécier la cartographie de cette infection, et de mettre en place une stratégie diagnostique et thérapeutique univoque. Notre travail a pour objectif de préciser l'implication de l'HPV dans la genèse de certains cancers des VADS, de mettre en valeur leurs caractéristiques et d'évaluer les éventuelles perspectives.

II.HISTORIQUE

Les cancers des VADS sont des pathologies fortement associées aux facteurs environnementaux alcool et tabac. Cependant, au cours des dernières années, une certaine proportion de ces cancers survient chez des patients non alcoolo-tabagiques ce qui laisse supposer l'intervention de nouveaux facteurs de risque [5].

Le lien entre HPV et cancer de l'oropharynx a été suspecté, dès les années 80, devant une augmentation de l'incidence des cancers des VADS contradictoire avec la diminution de la consommation de tabac, notamment aux Etats-Unis et dans les pays scandinaves [5].

C'est Syrjänen [6], en 1983, qui a émis l'hypothèse d'une possible implication des HPV dans les cancers de la cavité buccale en mettant en évidence des effets cytopathogènes spécifiques des papillomavirus sur des biopsies de cancers oraux et en montrant la présence d'antigènes d'HPV au niveau des noyaux des cellules de ces mêmes biopsies [5]. Au cours des années suivantes cette hypothèse s'est étoffée amenant même à assimiler la présence de l'HPV comme un facteur de risque indépendant des cancers de la cavité buccale [7, 8].

A la fin des années 90, dans le cadre d'une revue de la littérature, Franceschi et al. [5] suspectent une association entre les infections par le papillomavirus humain et les cancers des VADS :

- Il est retrouvé une corrélation entre les taux d'incidence des cancers de la cavité orale et des cancers du col de l'utérus.
- Les papillomes laryngés de l'enfant dus à une infection périnatale ressemblent aux lésions génitales bénignes liées à l'HPV du point de vue morphologique, histologique et cytologique [5].

Dès 1998, Gillison et al. [9] ont réalisé une étude regroupant 253 patients porteurs d'un carcinome des VADS et ils ont démontré une infection par l'HPV dans 25% des cas. L'HPV de type 16 été de loin le type le plus fréquent, il a pu être détecté dans 90% des cas [3].

Dans leur méta-analyse, Miller et al. [10] ont montré que les HPV étaient susceptibles d'être détectés près de 5 fois plus souvent dans les cancers de la cavité buccale que dans une muqueuse non tumorale. Une étude récente a montré une très nette augmentation de la présence de l'HPV dans les cancers de l'oropharynx (notamment de l'amygdale) et de la cavité buccale [11]. Classiquement, la prévalence de l'infection à HPV dans les cancers des VADS était estimée entre 20 et 30% [12, 13]. Des études récentes, utilisant des méthodes de détection par biologie moléculaire, tendent à montrer une prévalence plus élevée, de l'ordre de 50% [7, 14, 15, 16, 17].

Des preuves solides se sont accumulées au fil des années confirmant ainsi l'hypothèse de l'implication de l'HPV dans la pathogenèse des cancers des VADS.

En 2007, l'organisation mondiale de la santé a déclaré l'HPV comme étant une cause des cancers de la cavité buccale. Et en 2009, l'agence internationale de la recherche sur le cancer a reconnu l'HPV 16 comme étant un agent causal dans une partie des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx [18, 19].

III. RAPPELS

III.1 RAPPEL ANATOMIQUE

Les voies aéro-digestives supérieures correspondent aux voies de passage de l'air et des aliments. Elles sont constituées de la cavité buccale, des fosses nasales, du pharynx (nasopharynx, oropharynx et hypopharynx) et du larynx (figure 1) [20].

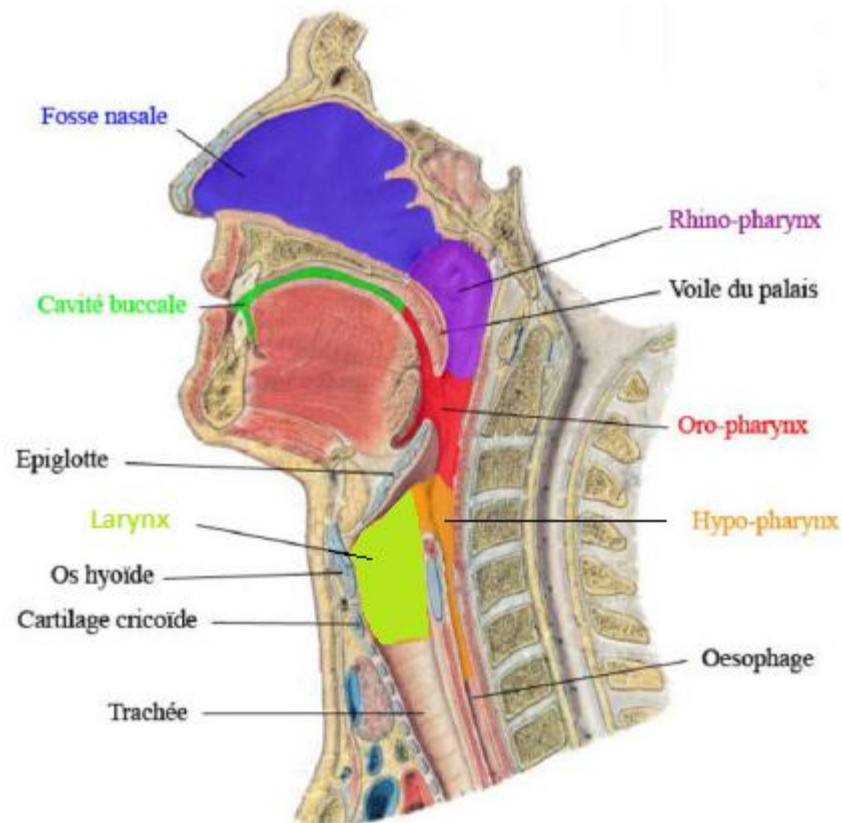


Figure 1 Coupe sagittale médiane de la tête et rapports anatomiques des différentes cavités des voies aéro-digestives supérieures [20].

La cavité orale est constituée par les lèvres, la langue et le plancher buccal. En arrière, la bouche s'ouvre dans la partie moyenne du pharynx par un orifice : l'isthme du gosier. Cet isthme constitue la limite entre la cavité buccale en avant et l'oropharynx en arrière. Les fosses nasales constituent l'étage supérieur des voies respiratoires.

Elles se situent au-dessus du rhinopharynx (ou nasopharynx). Le palais mou ou voile du palais sépare l'oropharynx du rhinopharynx. Le pharynx est un entonnoir irrégulier constitué de trois parties (de haut en bas) : le rhinopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx ; et se continue en bas par l'œsophage. Le larynx est situé à la partie supérieure et médiane du cou au-dessus de la trachée, en avant du pharynx et, en arrière et en dessous de la base de la langue [21].

L'oropharynx est situé en arrière de la cavité buccale, au-dessus du larynx et de l'hypopharynx et au-dessous du rhinopharynx. Il comprend les sites anatomiques suivants:

- La paroi pharyngée postérieure en arrière, répondant aux corps des 1ères vertèbres cervicales,
- Les parois pharyngées latérales latéralement, représentées essentiellement par Les 2 loges amygdaliennes contenant les 2 amygdales palatines (ou tonsilles palatines),
- La base de la langue, la région des vallécules (sillons glosso-épiglottiques) et le sillon amygdalo-glosse en avant (figure 2),
- et le voile du palais en haut qui le sépare du rhinopharynx (figure 3) [22].

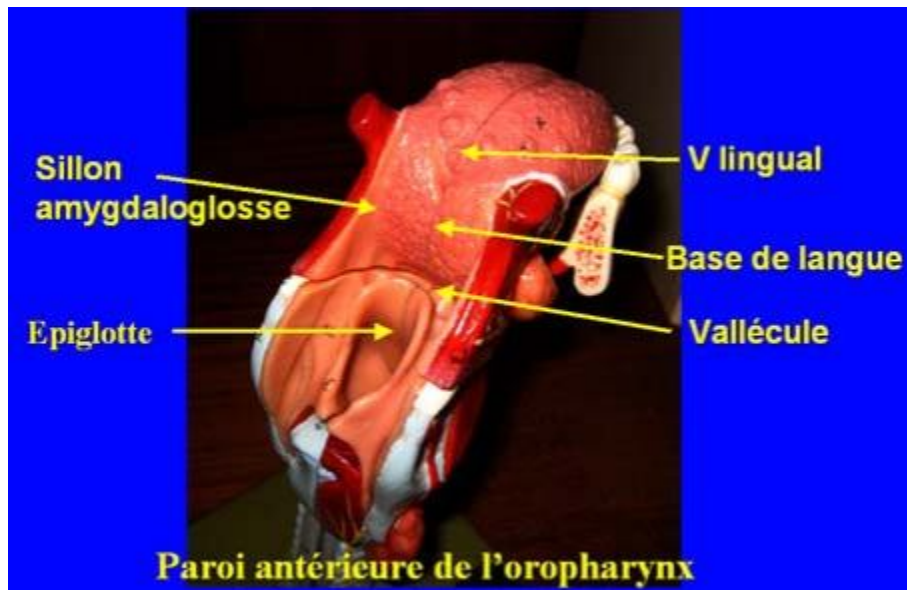


Figure 2 vue postérieure droite de l'oropharynx [22].



Figure 3 vue antérieure de la cavité buccale [22].

III.2 RAPPEL DU CYCLE CELLULAIRE

Le corps humain est constitué d'environ 200 types cellulaires différents, ayant chacun un phénotype particulier. Le phénotype est un terme désignant globalement son comportement, c'est-à-dire sa morphologie, sa mobilité, ses capacités de synthèse et de catalyse, son état de différenciation, sa propre reproduction et son apoptose (mort cellulaire). Chaque cellule comporte des séquences d'ADN, dont certaines sont codantes pour des gènes. Régulièrement dans la vie de la cellule, ces séquences d'ADN sont transcrites en ARN, lequel est ensuite transcrit en protéines qui déterminent le phénotype cellulaire [23].

La reproduction de toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des gamètes, est assurée par une division cellulaire appelée mitose. De l'équilibre entre mitose et apoptose dépend la normalité des tissus et des organes. En effet, toute cellule normale est programmée pour un certain nombre de divisions cellulaires, au terme desquelles intervient l'apoptose. Cet équilibre est contrôlé par des gènes particuliers: les anti-oncogènes inhibent la division cellulaire tandis que des proto-oncogènes la stimulent. Toute perturbation de la régulation des cycles cellulaires peut entraîner le développement d'un cancer [23].

La mitose repose sur la réplication à l'identique des deux brins d'ADN contenus dans le noyau cellulaire, selon un cycle comportant quatre phases:

- **G1:** la cellule se prépare à la réplication. C'est une période critique pour l'intégration des signaux positifs ou négatifs qui contrôlent l'entrée dans le processus de multiplication cellulaire. C'est à ce stade que la cellule va faire le choix de se diviser, de se différencier, d'entrer en apoptose ou en sénescence. L'altération oncogénique de G1 entraîne une prolifération non régulée des cellules.

- S: il s'agit d'une phase de synthèse où l'ADN est dupliqué.
- G2: c'est l'intervalle de préparation à la mitose, pendant lequel les éléments du noyau et du cytoplasme se préparent à la division.
- M: phase durant laquelle la cellule-mère se divise en deux cellules-filles [23].

Il existe au cours de ce cycle deux points de contrôle, indispensables à l'obtention de cellules-filles normales. L'un se situe entre G1 et S, et n'autorise que la duplication de l'ADN non lésé. L'autre est entre G2 et M, et permet la réparation du matériel génétique des deux futures cellules-filles avant la division finale. La régulation du passage de G1 à S est assurée par différentes protéines principalement la pRb, la p15, la p16, et la p53. Cette dernière étant la plus importante, elle est normalement peu présente dans la cellule, sa surexpression est induite par des agressions mutagènes telles que l'irradiation ou le tabagisme par exemple. Elle inhibe indirectement la synthèse de l'ADN et bloque le cycle cellulaire, laissant ainsi le temps à la cellule de réparer son ADN lésé. Lorsque les cellules comportent des mutations génétiques importantes potentiellement dangereuses, p53 a un véritable rôle de régulateur positif de l'apoptose, sa surexpression induisant la mort cellulaire. Le gène codant pour la p53 est donc un véritable anti-oncogène s'opposant à la cancérogenèse en empêchant la duplication de gènes mutés; on l'appelle aussi gène «suppresseur de tumeur» [23].

IV. EPIDEMIOLOGIE

IV.1 AGENT PATHOGENE

Le Virus du Papillome Humain (figure 4) est plus communément appelé HPV (abréviation de l'anglais Human PapillomaVirus). Le terme papillomavirus est formé du mot latin « *papilla* » signifiant bouton et du suffixe « *oma* » désignant un caractère tumoral. C'est un petit virus à ADN bicaténaire faisant partie de la famille des Papillomaviridae. Ces virus infectent spécifiquement les épithéliums de la peau ou des muqueuses. Ce sont des virus (non enveloppés), et par conséquent très résistants aux conditions environnementales. Ils induisent généralement des lésions hyperprolifératives bénignes telles que des verrues, des papillomes ou des condylomes. Cependant certains types induisent des lésions malignes, comme le cancer du col de l'utérus [7] et les cancers des VADS.

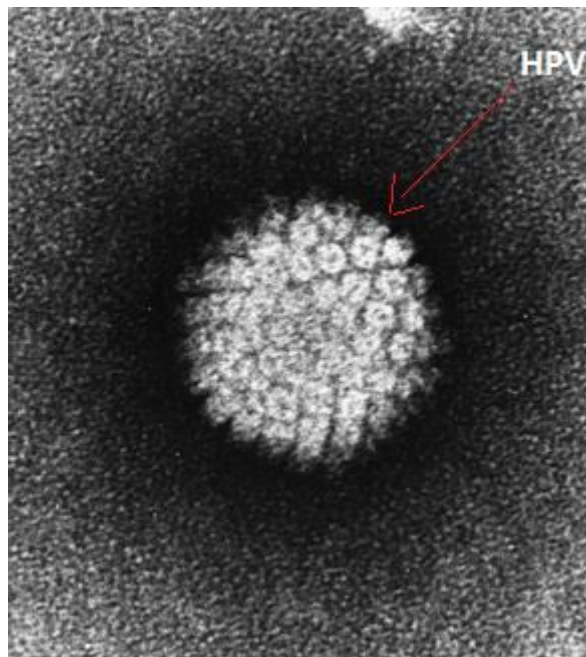


Figure 4 le virus HPV vu au microscope électronique [24]

On en compte plus de 200 génotypes dont 120 sont identifiés et séquencés. L'analyse des séquences génomiques de ces virus est à la base de la classification des HPV [25].

Les différents types d'HPV se caractérisent par :

- leur tropisme tissulaire et on distingue alors des types d'HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Ces derniers se localisent essentiellement au niveau des muqueuses ano-génitales. Certains d'entre eux peuvent être également retrouvés au niveau de la sphère oropharyngée.
- leur pouvoir oncogène qui concerne essentiellement les HPV à tropisme muqueux et on distingue alors ceux dits à haut risque (High-risk HPV, HR-HPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 retrouvés dans des lésions de haut grade ou des carcinomes invasifs ; et les HPV dits à bas risque (Low-risk HPV, LR-HPV) 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89 retrouvés dans des lésions ne présentant pas un risque avéré d'évolution maligne [25, 26].

IV.1.1 Structure et organisation génomique

Les papillomavirus humains sont des virus nus de petite taille (virions de 45 à 55 nm de diamètre) ayant une capsidie à symétrie cubique formée de 72 capsomères en structure icosaédrique (figure 5) [27, 28].

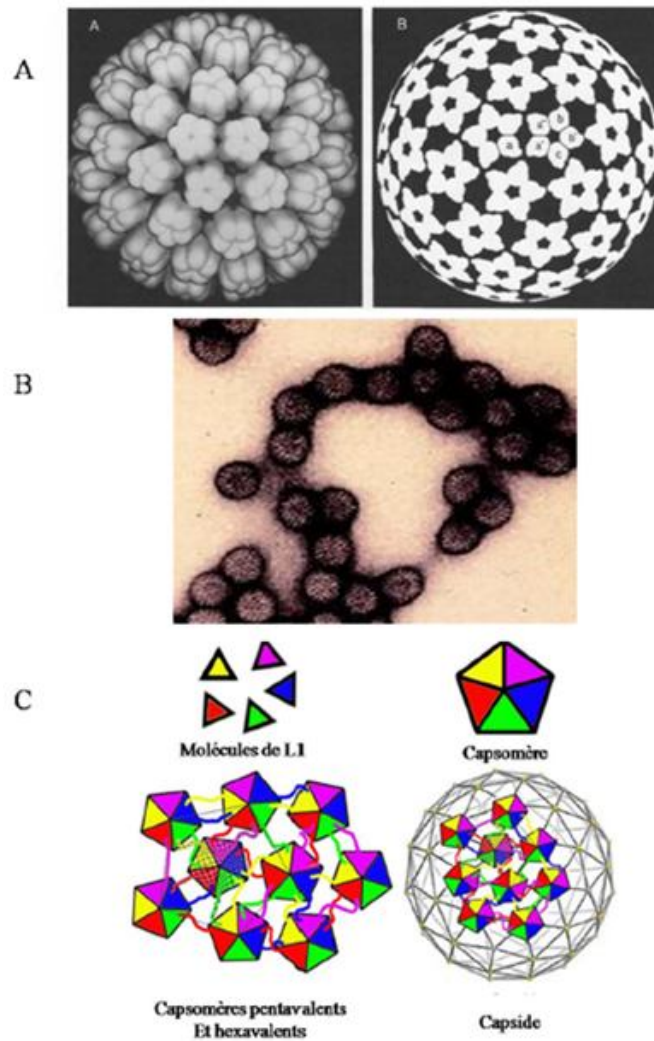


Figure 5 A Diagramme schématique de la structure de la capsidie formée de l'assemblage de 72 capsomères disposés de façon pentavalente ou hexavalente [20]. B : Virions HPV visibles au microscope électronique [29]. C : Mode d'assemblage des protéines de la capsidie [20].

La capside est constituée de pentons comportant une protéine majeure, L1, associée à une protéine mineure plus interne, L2 [29] (figure 3).

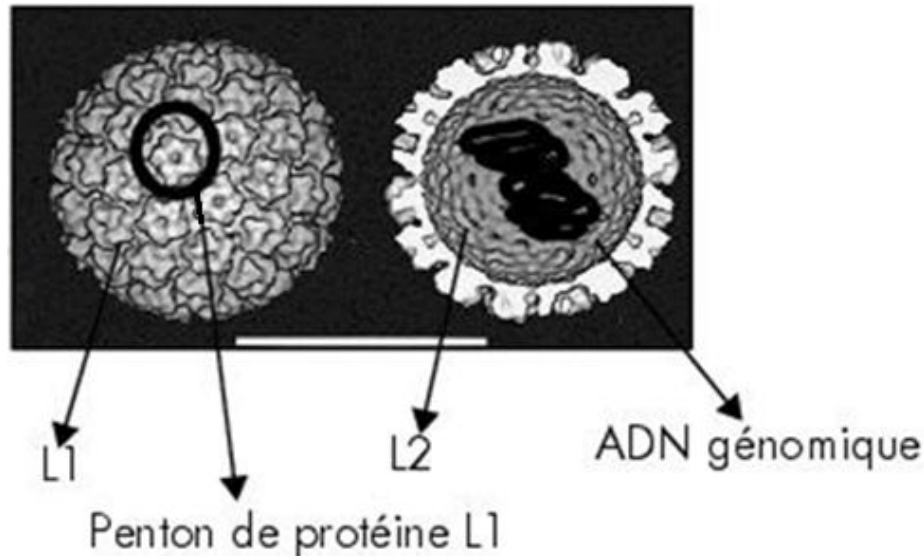


Figure 6 Modèle de structure des papillomavirus [29]

Grâce à leur capside, ces virus sont particulièrement résistants au froid, à la dessiccation, aux solvants organiques et aux détergents. Ils peuvent ainsi être facilement transmis soit par contact cutané ou muqueux, soit par contact avec des surfaces contaminées [27].

Le génome de l'HPV est une molécule d'ADN bi-caténaire circulaire d'environ 8000 paires de bases dont seul un brin est codant (figure 7) [25].

L'analyse comparée des séquences nucléotidiques des papillomavirus de différentes espèces a révélé une organisation génétique commune, en huit à dix cadres de lecture ouverts (ORF = Open Reading Frame) codant pour les protéines de type précoces ou tardives [25].

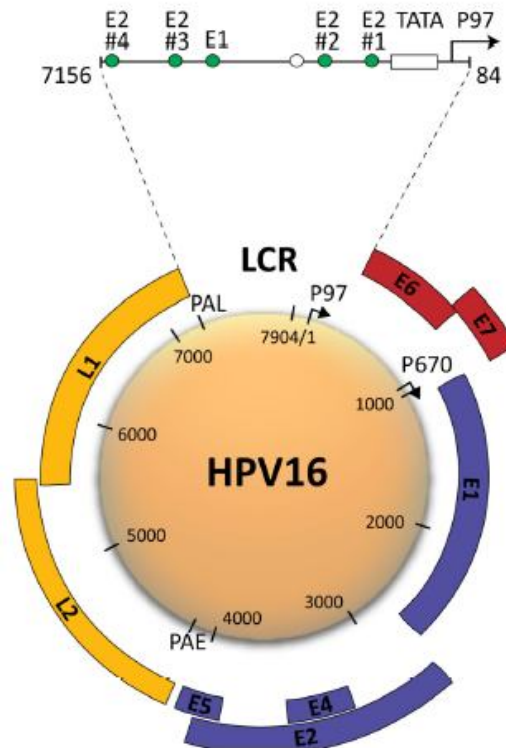


Figure 7 organisation du génome de l'HPV de type 16 [25, 30]

Trois régions peuvent être individualisées au sein du génome (figure 8) :

- Une région non codante de régulation LCR (Long Control Region) qui comprend 400 à 1000 nucléotides. Elle contient l'origine de la réplication virale, les séquences nécessaires à l'encapsidation, les séquences de régulation de la réplication et de la transcription, ainsi que les promoteurs des gènes précoces (p97 pour HPV16 et p105 pour HPV18) et tardifs (p670 pour les HPV16 et HPV18). Le promoteur des gènes précoces va être actif constitutivement, tandis que celui des gènes tardifs est activé selon le degré de différenciation de la cellule hôte. D'autres promoteurs secondaires ont pu être identifiés dans cette zone et joueraient un rôle dans le cycle viral [25].

- Deux régions codantes (E et L) :
 - ✓ La région précoce E (Early) représente 45% du génome et peut contenir jusqu'à 8 cadres de lecture ouverts (de E1 à E8). Elle code pour des protéines non structurales impliquées dans la réplication virale (E1, E2), dans le maintien du génome sous forme épisomale (E2), dans l'encapsidation du génome (E4) et dans le processus de transformation (E5, E6, E7) et d'immortalisation cellulaire (E6, E7) (tableau I).
 - ✓ La région tardive L (Late) : code pour des protéines structurales L1 et L2 formant la capsidie.
 - La protéine L1, protéine majeure de la capsidie, est très immunogène (protéine à la base du développement des vaccins). Elle contient toutes les informations nécessaires à l'assemblage de la capsidie, et c'est la séquence nucléotidique du gène L1, qui sert de base à la classification des papillomavirus.
 - La protéine L2, protéine mineure de la capsidie, est spécifique du sous-type. Elle est capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capsidie. En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsidie [25, 32].

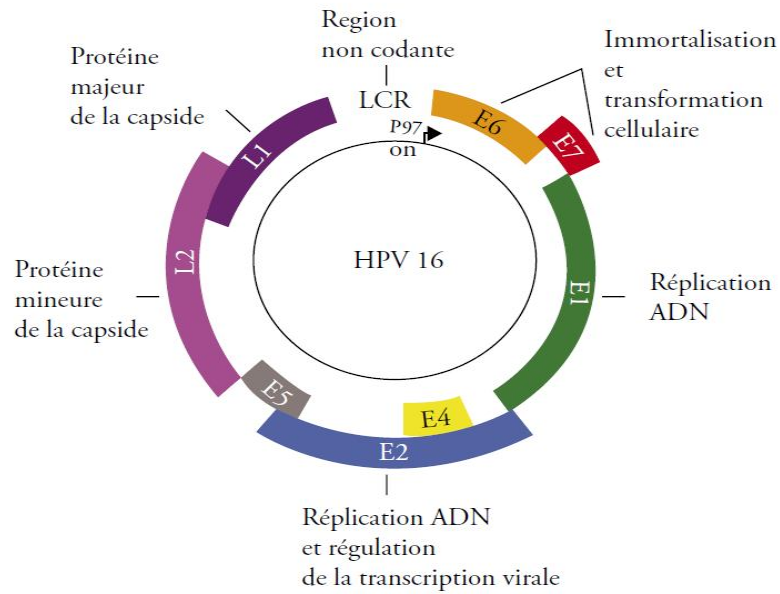


Figure 8 Représentation schématique des différentes régions du génome de l'HPV 16 [3].

Tableau 1 Rôles des protéines E et L des HPV à haut risque [27].

Protéine	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication, régulation de la transcription
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation 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 de susceptibilité au rétinoblastome pRb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capside
L2	Protéine mineure de capside

IV.1.2 Classification des HPV

IV.1.2.1 Classification basée sur la séquence génomique

Les différents types de papillomavirus sont regroupés en espèces qui sont désignées par un numéro d'espèce [25].

Une espèce regroupe les types présentant une homologie de séquence L1 supérieure à 70% [25].

Les différentes espèces sont regroupées en genres. L'appartenance à un même genre est définie par une homologie de séquence L1 supérieure à 60%. Les HPV se répartissent dans les genres alpha-papillomavirus, bêta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus et nu-papillomavirus [25].

La classification des HPV est représentée dans les tableaux II et III.

Tableau II Genre alpha-papillomavirus [33]

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Alpha-papillomavirus	1	HPV 32	HPV 42	Bas risque, lésions orales ou génitales
	2	HPV 10	HPV 3, 28, 29, 78, 94	Bas risque, lésions cutanées, parfois muqueuses
	3	HPV 61	HPV 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89	Bas risque, lésions muqueuses
	4	HPV 2	HPV 27, 57	Verrues vulgaires
	5	HPV 26	HPV 51, 69, 82	Haut risque, lésions muqueuses
	6	HPV 53	HPV 30, 56, 66	Haut risque, lésions muqueuses
	7	HPV 18	HPV 39, 45, 59, 68, 70, 85	Haut risque, lésions muqueuses
	8	HPV 7	HPV 40, 43, 91	Bas risque lésions cutanées et muqueuses
	9	HPV 16	HPV 31, 33, 35, 52, 58, 67	Haut risque, lésions muqueuses
	10	HPV 6	HPV 11, 13, 44, 74	Bas risque, condylo- mes acuminés, papillo- matose laryngée
	11	HPV 34	HPV 73	Haut risque, lésions muqueuses
	12	RhPV 1		Papillomavirus singe Rhésus
	13	HPV 54		Bas risque, lésions muqueuses
	14	HPV 90		Bas risque, lésions muqueuses
	15	HPV 71		Bas risque, lésions muqueuses

Tableau III Genres Beta-Gamma-Mu-Nu papillomavirus [33]

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Beta-papillomavirus	1	HPV 5	HPV 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	2	HPV 9	HPV 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	3	HPV 49	HPV 75, 76	Lésions cutanées bénignes
	4	HPV 92		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
	5	HPV 96		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
Gamma-papillomavirus	1	HPV 4	HPV 65, 95	Lésions cutanées
	2	HPV 48		Lésions cutanées
	3	HPV 50		Lésions cutanées
	4	HPV 60		Lésions cutanées
	5	HPV 88		Lésions cutanées
Mu-papillomavirus	1	HPV 1		Verrues vulgaires, plantaires
	2	HPV 63		Verrues vulgaires, plantaires
Nu-papillomavirus	1	HPV 41		Lésions cutanées, retrouvé dans carcinomes cutanés

IV.1.2.2 Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types d'HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses (tableau IV) [25].

- Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus.
- Les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement au genre bêta-papillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus [26]

Tableau IV Distribution des HPV selon leur tropisme [34]

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

IV.1.2.3 Classification basée sur le potentiel oncogène

La répartition des principaux types d'HPV en fonction de leur potentiel oncogène est représentée dans le tableau V d'après Munoz et al [35].

Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à l'HPV [25].

En ce qui concerne les HPV à tropisme cutané, il n'y a pas actuellement de classification en virus à bas risque ou à haut risque, bien que certains types d'HPV cutanés soient indiscutablement associés au développement de carcinomes cutanés [25].

Tableau V Classification des HPV ano-génitaux selon le potentiel oncogène [34]

Classification	Types
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

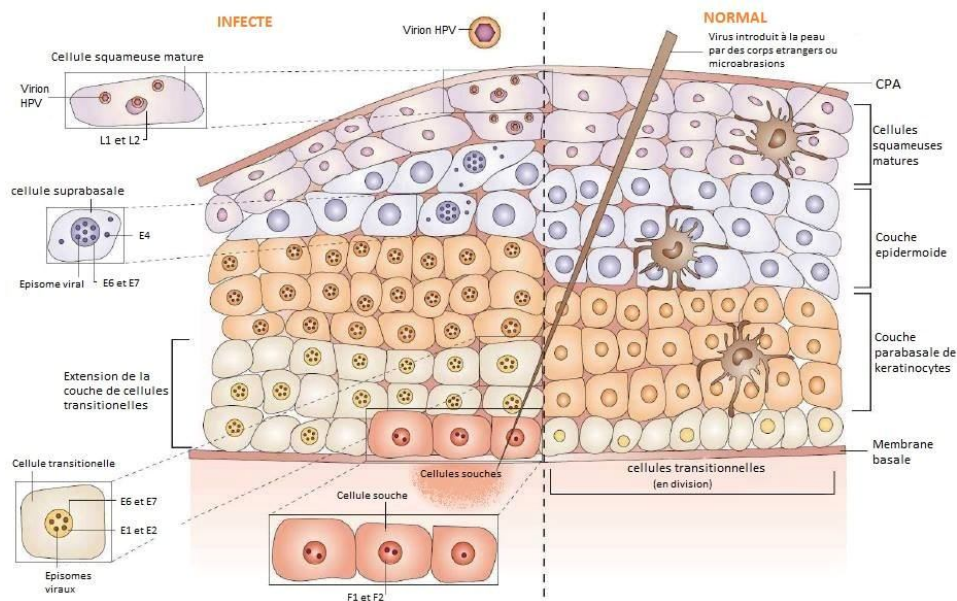
IV.1.3 Cycle du virus

Les HPV infectent les cellules souches basales des épithéliums pluristratifiés vraisemblablement au profit d'une microlésion. Selon le génotype, l'entrée des virus dans les cellules se fait par endocytose. Le transport cytosolique des particules virales emprunte alors les réseaux de microtubules et des filaments d'actine pour se diriger vers le noyau. Enfin, la translocation de l'ADN des HPV dans le noyau cellulaire nécessite le démantèlement de la capsid virale [32, 36].

Le cycle viral (figure 3) comporte deux phases distinctes [32, 37] :

- La première, non productive, est observée dans les cellules basales de l'épithélium qui conservent des propriétés de division. Le nombre de génomes d'HPV atteint alors 50 à 100 copies par noyau. Le nombre de copies d'ADN viral est ensuite maintenu dans les cellules filles dont l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation, normalement observés lors de l'ascension des cellules dans l'épithélium, sont retardés par l'infection. La réplication du génome viral se fait classiquement sous forme épisomale, sous le contrôle des deux protéines E1 et E2. Cette réplication est à l'origine d'un effet cytopathogène caractéristique des infections par HPV [32].
- La seconde phase conduit, en plus de l'amplification des génomes viraux, à l'expression des protéines tardives (L1 et L2) et à la production de virions. Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium. Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles. C'est la phase productive [32].

Au total, on retiendra que la réplication virale n'a lieu que dans les couches superficielles très différenciées des épithéliums malpighiens alors que dans les couches basales, seules sont exprimées les régions précoces. L'effet cytopathogène résultant de la réplication des HPV se traduit par l'apparition de koïlocytes, cellules vacuolisées à gros noyaux dont la présence dans les tissus étudiés est pratiquement pathognomonique d'une infection à HPV [32].



(APC = cellule présentatrice d'antigène)

Figure 9 Représentation des principales étapes du cycle des papillomavirus dans l'épithélium squameux :

en l'absence d'infection, les cellules filles issues des cellules souches épithéliales se divisent le long de la membrane basale et mûrissent verticalement à travers l'épithélium sans division supplémentaire (partie de droite). Après infection des cellules souches basales par l'HPV, les protéines virales précoces sont exprimées, les cellules filles entrent à nouveau en division et se multiplient verticalement (partie de gauche). Dans les couches les plus superficielles, l'expression des protéines tardives structurales permet la formation et la libération des virions. Extrait de Frazer [5, 38].

Sous l'action du système immunitaire, l'infection virale régresse le plus souvent (clairance virale) mais dans certains cas le virus peut persister soit à l'état latent sous forme d'épisomes soit sous forme intégrée au sein du génome cellulaire comme pour les HPV muqueux de haut risque. La persistance du virus est le principal facteur de risque responsable de l'évolution vers la carcinogenèse [5].

VI.2 RESERVOIR

Tout papillomavirus est spécifique d'une espèce [39, 40]: les papillomavirus humains infectent strictement l'homme [41].

IV.3 TRANSMISSION

Les papillomavirus humains sont essentiellement transmis par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse. La transmission par les mains, le linge ou les surfaces contaminées est également possible [29].

La transmission sexuelle des HPV est favorisée par la forte charge virale présente au niveau des voies anogénitales à la phase productive de l'infection, ce qui fait de l'infection par les HPV muqueux génitaux la plus fréquente des infections sexuellement transmises. Les hommes sont également infectés au niveau pénien ou anal et sont donc des vecteurs majeurs des papillomavirus génitaux [42, 43]. Les HPV génitaux sont également retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Les infections externes pouvant migrer secondairement au niveau du col, l'infection est possible même en l'absence d'acte sexuel et de pénétration, et une lésion au niveau du col doit faire rechercher une autre localisation au niveau de l'ensemble du périnée. Ceci explique également les données controversées concernant la protection conférée par l'usage de préservatifs, en particulier chez la femme [43, 44]. Du fait de leur mécanisme de transmission identique, plusieurs espèces d'HPV peuvent être

simultanément ou successivement transmises, et les co-infections sont fréquentes (20 à 30 %) dans la population générale féminine [45]. Les hommes peuvent également être infectés par plusieurs types d'HPV (51 % de co-infections) et peuvent donc transmettre plusieurs types, simultanément ou successivement [43].

La transmission verticale, au moment de l'accouchement, d'un HPV 6 ou 11, à partir de lésions génitales ou de condylomes maternels à forte charge virale, peut être à l'origine d'une papillomatose laryngée juvénile responsable de détresse respiratoire ou de papillomatose récurrente. D'autres HPV, dont certains à haut potentiel oncogène comme HPV 16, peuvent également être transmis. L'infection est en général transitoire, mais peut persister jusqu'à deux ans chez l'enfant [46]. Elle est parfois associée à la survenue d'un cancer oropharyngé. En cas de lésion orale ou génitale chez des enfants plus âgés, la distinction entre transmission périnatale et inoculation secondaire par contamination indirecte manuportée ou oropharyngée, familiale ou au contact d'autres enfants, voire sexuelle, est difficile. Plusieurs études démontrent en effet un portage oropharyngé d'HPV à haut risque chez les enfants de moins de 11 ans, avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 60 % selon les méthodes, ainsi que la présence de co-infections, qui suggère des modes de contamination multiples [29, 47, 48].

➤ **Modalités de transmission de l'HPV et des cancers des VADS :**

Bien qu'actuellement, le lien causal entre l'infection à HPV et le développement des cancers des VADS soit de plus en plus fermement établi, les modalités de transmission sont encore controversées. En effet, si la transmission de l'infection à HPV par contact sexuel au niveau du col utérin ne fait plus aucun doute, il n'en va pas de même pour l'infection à HPV dans les VADS [3].

Une récente étude, comprenant 100 patients souffrant de carcinomes de l'oropharynx et 200 sujets témoins, a révélé que certaines pratiques sexuelles (nombre élevé de partenaires sexuels par voie génitale [26 ou plus] et par voie orale [6 ou plus]), entraînait un risque accru de développer un carcinome des VADS [49]. Herrero et al. [50] ont également montré par l'analyse de biopsies de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx qu'une infection à HPV était plus souvent détectée chez les patients ayant eu plus d'un partenaire sexuel ou pratiquant le sexe par voie orale. La transmission sexuelle de l'HPV par contact oral ou génital semble donc jouer un rôle important dans la pathogenèse du cancer de l'oropharynx [B].

IV.4 FACTEURS FAVORISANTS

Les principaux facteurs de risque d'infection à HPV sont clairement liés au comportement sexuel à savoir :

- Précocité des premiers rapports sexuels
- Nombre de partenaires cumulés élevé durant la vie
- Nombre de partenaires avec rapports oro-génitaux, vaginaux et anaux
- Antécédent de verrues génitales
- Antécédent de cancer in situ ou invasif du col utérin
- Partenaire avec des antécédents de cancer associé à HPV [P].

L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) constitue un facteur de risque pour l'infection à HPV ainsi que pour la progression néoplasique, en particulier si le sujet est immunodéprimé [3, 52].

Le jeune âge constitue également un facteur favorisant : Les partenaires de femmes souffrant d'un cancer du col de l'utérus et âgées de moins de 50 ans présentent une

incidence très élevée de cancers tonsillaires [53], ce qui laisse supposer que les patients les plus jeunes ont une susceptibilité plus grande aux infections à HPV. D'ailleurs, les sujets avec des tumeurs HPV-16 positives sont en général plus jeunes (< 60 ans) [54, 55]. Le lien entre l'infection par HPV et le plus jeune âge pourrait cependant être le reflet de certaines pratiques sexuelles [3].

IV.5 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Les HPV sont des virus ubiquitaires largement répandus chez l'homme [3]. En effet, l'infection à HPV représente l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente au monde. Elle touche 75 à 80 % des personnes sexuellement actives [3, 56].

L'incidence annuelle des infections génitales à HPV est de l'ordre de 30 % chez les jeunes adultes, dans les années qui suivent l'entrée dans la vie sexuelle. La prévalence du portage de l'HPV au niveau cervical est de l'ordre de 30 % chez les femmes de 20-25 ans ; elle diminue ensuite pour rester généralement inférieure à 10 % chez les femmes de plus de 30-35 ans [41].

Il n'existe toujours pas d'études similaires au niveau des VADS qui renseigneraient avec précision sur l'incidence, la prévalence et l'évolution au fil des années de l'infection à HPV au niveau de ce site.

Au Maroc, aucune étude n'a été encore réalisée dans cette optique.

IV.6 REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La répartition géographique des HPV illustre l'adaptation des HPV au terrain génétique. Ainsi, l'écologie des HPV muqueux génitaux étudiée chez les femmes à frottis normaux montre une hétérogénéité intercontinents: HPV 16 reste le plus fréquent sur tous les continents, surtout en Europe (21 %) où la fréquence des autres HPV est faible, au contraire de l'Asie ou de l'Afrique subsaharienne où tous les autres types sont retrouvés avec une fréquence de 4 à 6 % [45]. Dans les cancers du col, HPV 16 reste le type le plus fréquemment retrouvé, suivi par HPV18 en Afrique subsaharienne et en Asie, et par HPV 31 et HPV18 en Europe et en Amérique du Sud. [45, 57]. Cette variabilité géographique est également constatée pour les localisations oropharyngées [29, 57] (figure 10).

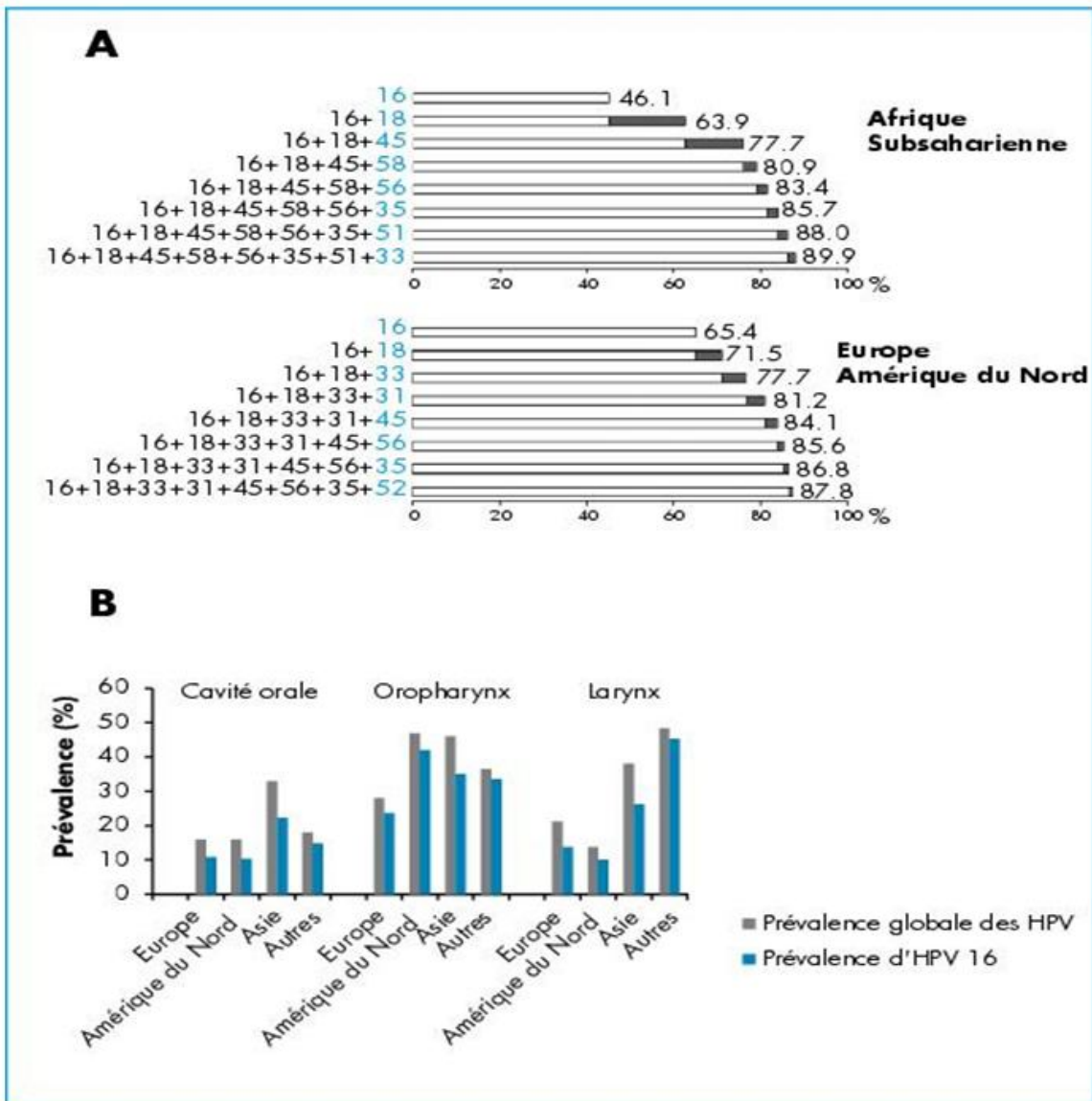


Figure 10 Répartition géographique des HPV dans les différents types de cancers montrant la prédominance d'HPV 16 [29]. A : cancer du col utérin [58]; B : cancers ORL [57].

V. PHYSIOPATHOLOGIE

La connaissance des mécanismes de l'oncogenèse liée aux HPV est essentiellement issue de l'étude du modèle du cancer du col utérin [21, 59, 60]. Il est vraisemblable que ces mécanismes soient peu différents dans les cancers des VADS à cause des particularités liées aux spécificités anatomiques et physiologiques locales [21, 61]. Ces éléments pourraient contribuer à expliquer pourquoi les HPV à haut risque ne sont pas impliqués dans tous les cancers des VADS alors que c'est le cas pour le cancer du col de l'utérus, pourquoi il y a des différences en fonction de la localisation anatomique et pourquoi HPV16 prédomine largement plus que dans les cancers du col de l'utérus. Les cancers du col de l'utérus surviennent généralement au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol, dont il n'existe pas vraiment d'équivalent dans l'oropharynx. Cependant, au niveau des cryptes tonsillaires, l'épithélium n'est pas uniforme. Il comporte des portions d'épithélium malpighien alternant avec des portions d'épithélium réticulé, épithélium spécialisé associé à des interruptions de continuité de la basale. Certains auteurs ont suggéré que les cryptes pourraient être ciblées préférentiellement et permettre la persistance de l'infection, ce qui fournirait une explication à la forte prévalence des cancers HPV positif dans les cancers tonsillaires [21, 61, 62]. Cette hypothèse peut paraître étrange puisque les cryptes sont un des supports de capture et de présentation des antigènes au tissu lymphoïde sous-jacent et devraient donc faciliter la réponse immunitaire [21].

L'infection HPV est une infection habituellement transitoire avec élimination du virus par le système immunitaire dans un délai de quelques mois. C'est la persistance pendant des années de l'infection HPV qui conduit au développement de lésions précancéreuses pouvant évoluer vers un carcinome invasif.

V.1 MECANISMES D'ACTION DES HPV LORS DES CANCERS DES VADS

Les mécanismes de pénétration du virus au sein des cellules ne sont pas encore clairement élucidés. Le virus HPV infecte les cellules épithéliales à travers des microlésions et pénètre jusqu'aux cellules basales [3, 63]. Ces cellules sont capables d'auto-renouvellement, une nécessité pour le maintien d'une infection virale chronique [64] (Figure 11).

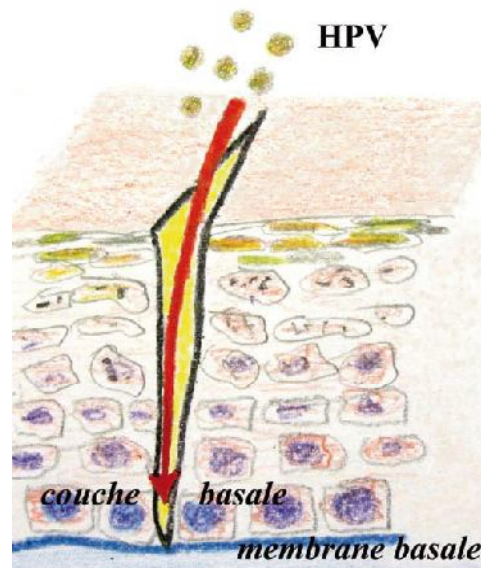


Figure 11 L'infection HPV nécessite une rupture de la peau ou de la muqueuse [64]

Les récepteurs cellulaires utilisés diffèrent selon le type d'HPV. L'internalisation du virus se fait par endocytose, via un système spécifique à chaque type d'HPV [3, 63]. Une fois à l'intérieure de la cellule, les protéines du cytosquelette (microtubules et/ou microfilaments) se chargent de véhiculer l'ADN viral au noyau. Il est indispensable que l'ADN viral s'intègre à l'ADN cellulaire afin que le virus puisse exercer son action carcinogène [64] (Figure 12)

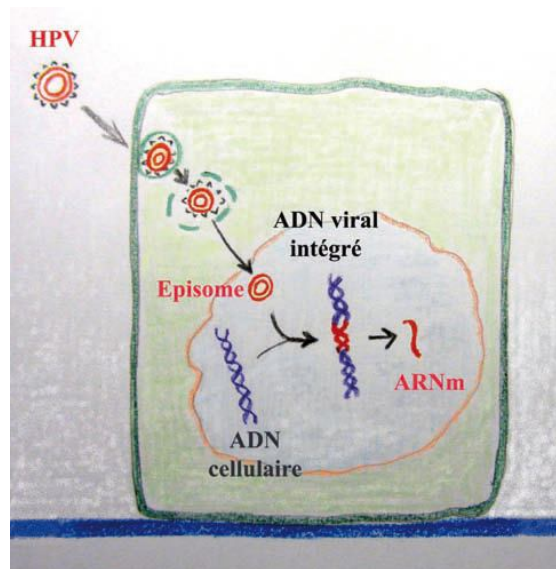


Figure 12 Infection d'une cellule épithéliale [64]

Dans la couche cellulaire basale contenant les cellules en division, la multiplication du génome viral sous forme épisomale se fait sous le contrôle des protéines E1 et E2 [3, 49, 63]. La protéine E1 est une hélicase utilisant l'ATP pour initier la réplication, alors que la protéine E2 fonctionne également comme un répresseur transcriptionnel de l'expression des oncogènes E6 et E7 [49] en se liant au domaine LCR [65]. Les protéines virales précoces (E1, E2, E3, E4), exprimées à des taux faibles, permettent de maintenir un faible nombre de copies de l'épisome viral [3, 63].

La linéarisation et l'intégration du génome viral circulaire à l'intérieur d'un chromosome de la cellule épithéliale hôte se produisent habituellement dans les lésions précancéreuses (dysplasie, carcinome in situ) [3, 65]. L'intégration du virus se fait préférentiellement dans des régions de grande instabilité génomique encore appelée *common fragile sites* (CFS) [3, 65] et suit un mécanisme précis où les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels, alors que la plupart des autres séquences codantes virales sont supprimées ou non fonctionnelles. En particulier, une perturbation de la séquence virale E2 semble libérer les oncogènes E6 et E7 de la répression [3, 65].

➤ **Mécanisme d'action des oncoprotéines virales E6 et E7 :**

Les oncoprotéines E6 et E7 des HPV à haut risque sont les acteurs essentiels de l'oncogénèse. Elles induisent l'entrée en phase S des cellules basales des épithéliums pluristratifiés des voies aérodigestives supérieures en perturbant les voies régulatrices du cycle cellulaire à savoir p53 et pRb (protéine du rétinoblastome) (Figure 13). Cette poursuite anormale du cycle cellulaire retarde en conséquence la différenciation terminale des kératinocytes [3, 63]. In vitro, E6 et E7 sont capables d'immortaliser des kératinocytes primaires humains oropharyngés de manière similaire aux kératinocytes d'origine génitale [21, 66, 67]. L'inhibition de l'expression d'E6 et E7 dans des lignées cellulaires issues de cancers oropharyngés HPV positif restaure la fonctionnalité de pRb et p53 et induit une apoptose, suggérant que l'expression de E6 et E7 est nécessaire au maintien du phénotype transformé comme dans les cancers du col de l'utérus [21, 68].

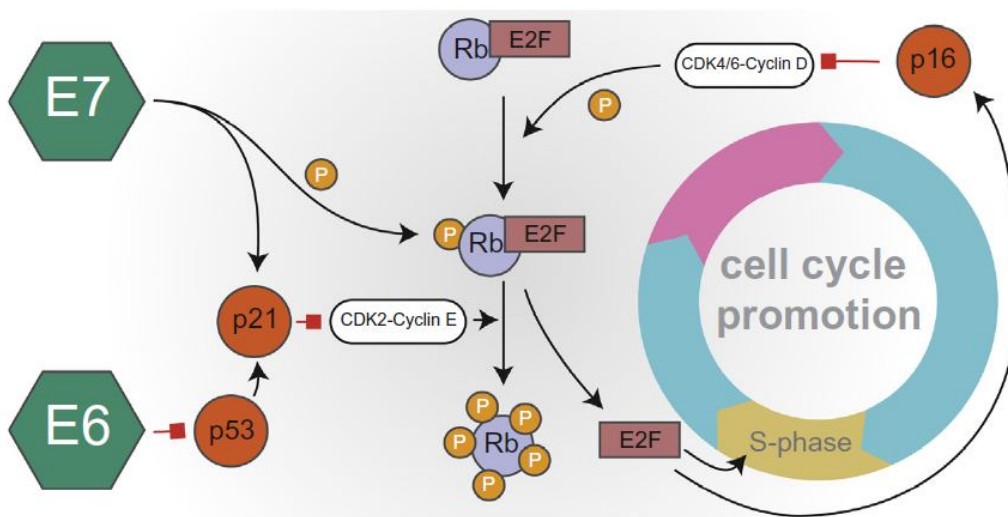


Figure 13 Les principaux mécanismes de l'oncogénèse induite par HPV []

La protéine p53 (produit du gène suppresseur de tumeur TP53, TP = tumor protein), considérée à juste titre comme le gardien du génome, est activée (stabilisée) en réaction à la présence de dommages dans l'ADN. Elle se comporte comme un facteur de transcription. Elle induit l'expression de la protéine p21Cip1 (Cip = CDK-interacting protein 1) qui inhibe le complexe cycline E-CDK2 (cyclin-dependent kinase) pour arrêter le cycle cellulaire en phase G1 afin soit de réparer l'ADN, soit d'induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) en cas de lésions irréparables. Les HPVs oncogènes produisent une protéine E6 capable de se lier à une ubiquitine ligase cellulaire appelée protéine associée à E6 (E6AP) pour former le complexe E6-E6AP. Ce complexe recrute p53 et induit son ubiquitination, provoquant ainsi sa dégradation par le protéasome [3, 65] (figure 14). La disparition de p53 permet donc la poursuite incontrôlée du cycle cellulaire en dépit de la présence d'anomalies de l'ADN, favorisant l'accumulation de mutations, ce qui constitue un facteur majeur de progression tumorale [3] (Figure 16). E6 est également capable d'activer la télomérase, ce qui contribue à l'immortalisation cellulaire [21].

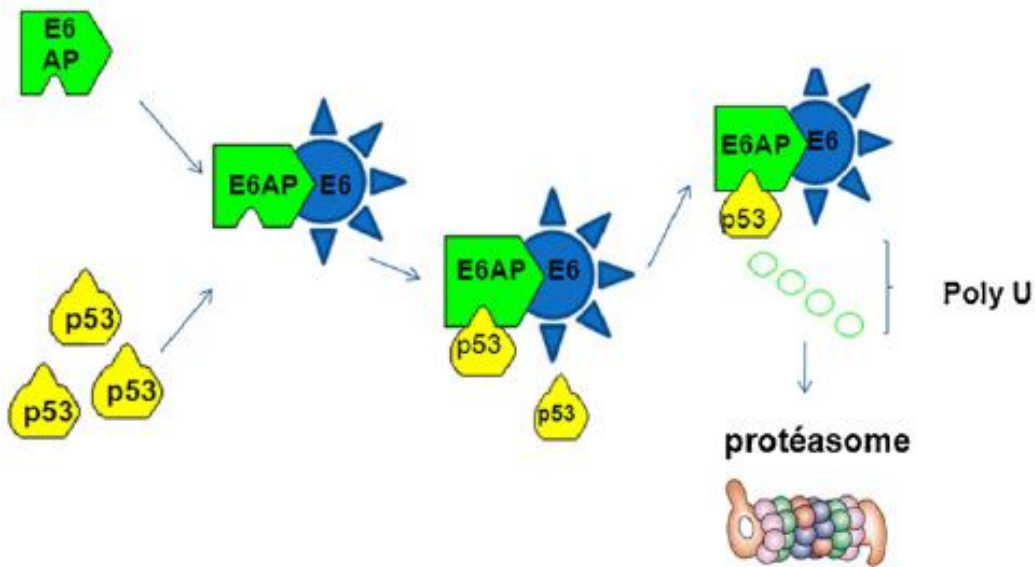


Figure 14 Mécanisme d'action de l'oncoprotéine E6 sur la protéine p53 [70]

La protéine codée par le gène de susceptibilité au Rb (rétinoblastome) fonctionne comme un régulateur négatif du cycle cellulaire en empêchant la progression des cellules en phase G1 et le passage du point de restriction. Elle se lie au facteur de transcription E2F et provoque son inhibition, empêchant ainsi l'expression de la cycline E et d'une série de gènes indispensables à la phase S [3, 65]. La protéine E7 présente une forte affinité pour pRb et se lie particulièrement à la forme hypophosphorylée (active) de celle-ci. La dissociation du complexe Rb- E2F libère E2F sous forme active, ce qui lève le blocage du cycle cellulaire en phase G1 [3, 71]. Quant à la pRb, elle subit le même sort que la p53 et est dégradée par le protéasome [3] (Figure 13). La dégradation de la pRb par E7 induit la surexpression de la protéine p16 (figure 15), inhibiteur du cycle cellulaire en agissant sur les couples cycline/kinases dépendantes des cyclines (CDK) [21]; les CDK jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire. La protéine E7 se lie aussi avec d'autres inhibiteurs de CDK (p27Kip1 et p21Cip1) et interagit avec les complexes cycline A-CDK2 et cycline E-CDK2 pour initier la transition G1/S [3, 71] (Figure 16).

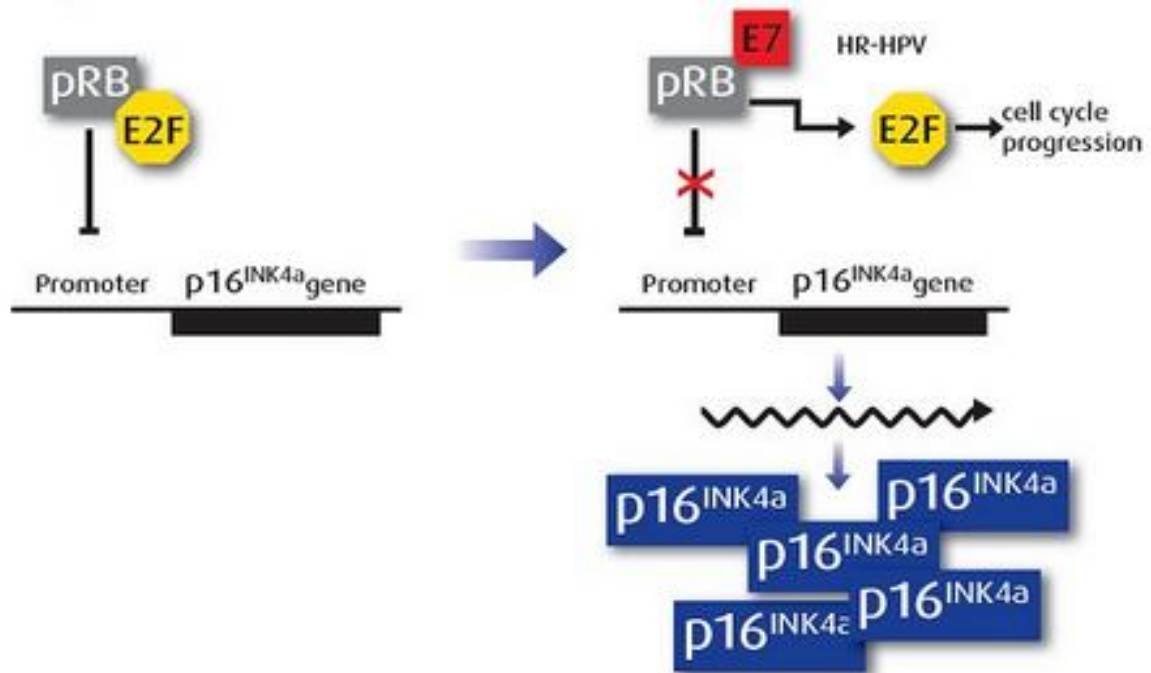


Figure 15 Mécanisme de surexpression de la protéine p16 [23]

Les oncogènes E6 et E7 coopèrent donc à différents niveaux des voies de signalisation, pRb et p53, pour permettre l'immortalisation et la transformation cellulaire indispensables à la genèse d'un cancer [3] (Figure 16).

D'autres travaux ont montré que les oncoprotéines E6 et E7 perturbent également d'autres protéines intervenant lors de la transition G2/M, telles que Plk1 (Polo-like Kinase 1), aurora-A kinase, CDK1 et Nek2 (NIMA-related Kinase 2). Ces effets combinés causeraient des anomalies dès le commencement de la mitose, provoquant des aneuploïdies et éventuellement des instabilités chromosomiques [3, 65].

En somme, le pouvoir oncogène des oncoprotéines E6 et E7 est lié à leurs interactions avec de nombreuses protéines cellulaires favorisant la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'immortalisation, une instabilité génétique, et la survenue d'anomalies chromosomiques [21].

La figure 17 présente d'une manière simplifiée le mécanisme d'intervention des HPV à haut risque dans la carcinogénèse.

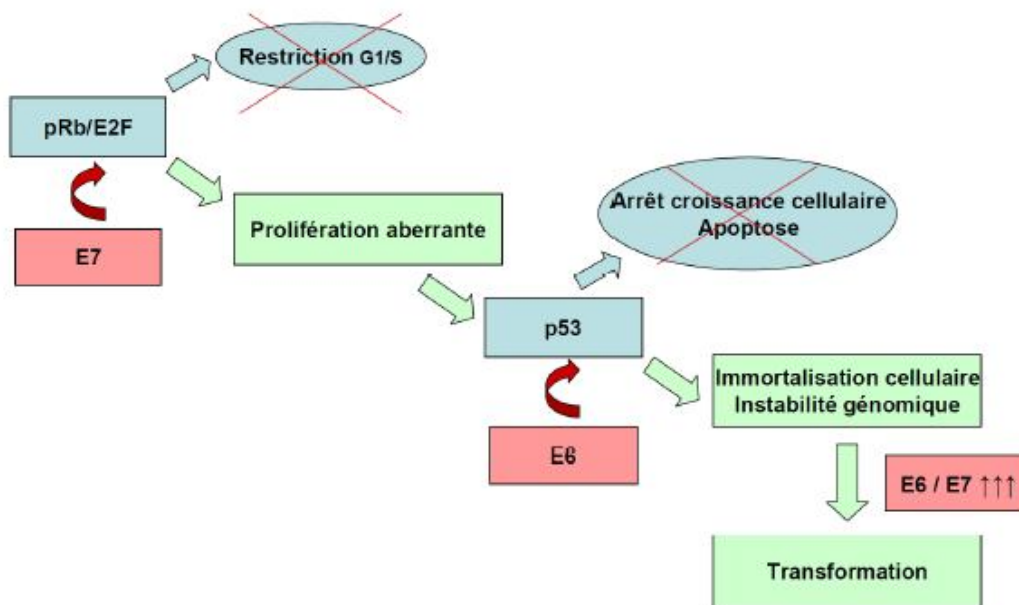


Figure 17 Schéma simplifié de la carcinogénèse induite par les papillomavirus de haut risque. Adapté de Munger et al. [5, 72]

V.2 PROFIL GENETIQUE

Les profils des altérations chromosomiques des cancers de l'oropharynx HPV positifs semblent globalement similaires à ceux des cancers du col de l'utérus mais présentent plus de différences avec ceux des cancers de l'oropharynx HPV négatifs (figure 18) [39, 73, 74]. Certaines altérations chromosomiques sont associées aux cancers HPV positifs quelque soit leur localisation anatomique comme des gains au niveau du chromosome 20 et des pertes au niveau du chromosome 13 [21, 75, 76]. Inversement, les cancers des VADS positifs pour HPV ont un plus faible taux d'altérations chromosomiques et un profil chromosomique et moléculaire différent des cancers négatifs pour HPV (figure 19) [21, 75, 77]. Les délétions et pertes alléliques sont plus fréquentes dans les tumeurs HPV négatives. Par exemple, des délétions en 3q et 5p et des amplifications en 11q sont seulement fréquentes dans les cancers de l'oropharynx HPV négatif. Les profils d'expression sont corrélés avec ces données [78]. Les régions touchées concernent souvent des gènes impliqués notamment dans le cycle et la croissance cellulaire [79]. L'inactivation des voies p53-MDM2 (MDM2 = Mouse double minute 2 : c'est un important régulateur négatif du suppresseur de tumeur p53) et p16INK4a-Cycline D1/CDK4/6-pRb est commune. Elle résulte :

- De mutations, délétions, méthylation (9p21, CDKN2A [cyclin-dependent kinase inhibitor 2A] codant P16) ou amplification (11q13, CCND1 codant la cycline D1) dans les cancers HPV négatifs
- Ou de l'expression des oncoprotéines E6 et E7 (dégradation de p53 et pRb, activations des CDK) dans les cancers HPV positifs [39].

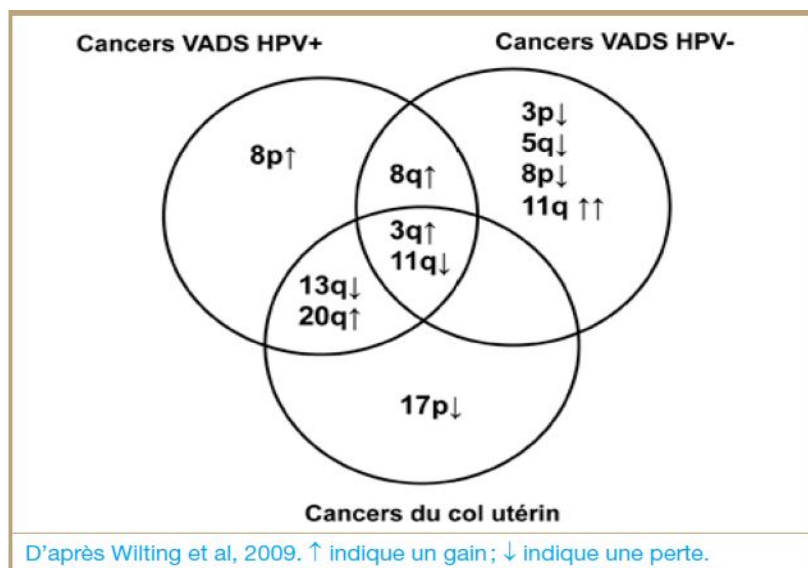


Figure 18 : Altérations chromosomiques communes et spécifiques fréquemment détectées dans les cancers des VADS HPV positifs ou négatifs et les cancers du col de l'utérus [21].

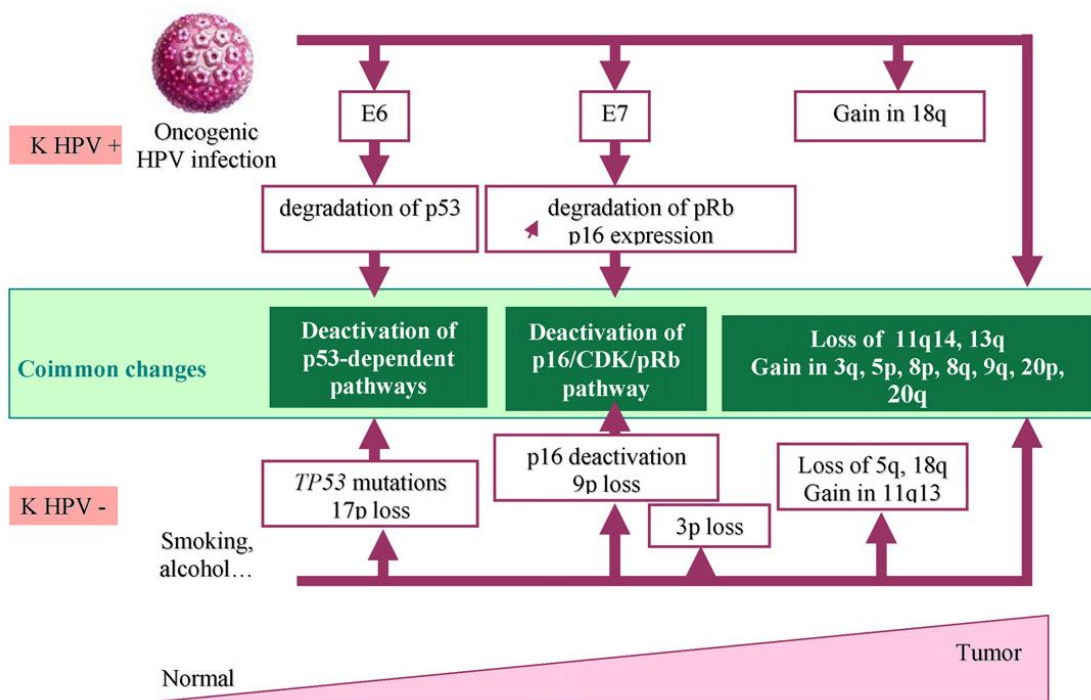


Figure 19 Modèle de l'oncogenèse des cancers des voies aérodigestives supérieures.

Adapté de Smeets et al. [39, 74]

La transformation maligne de la muqueuse est un mécanisme génétique complexe qui fait suite à l'accumulation de multiples altérations génétiques, qui influent la probabilité et le taux de progression vers un carcinome invasif (figure 20) [69].

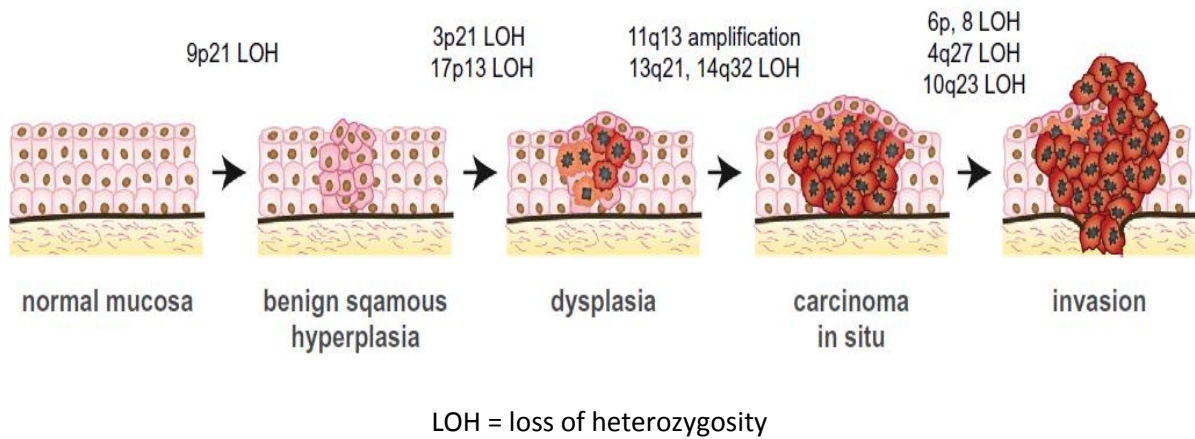


Figure 20 Modifications génétiques associées à la progression histologique des carcinomes épidermoïdes des VADS basées sur les changements chromosomiques [69].

VI. DIAGNOSTIC POSITIF

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représentent à peu près 20 % de la totalité des cancers, ce qui suffit à souligner leur fréquence élevée [80]. Les hommes, entre 50 et 70 ans, s'avèrent plus touchés que les femmes avec une sex-ratio de 4-9/1 [3, 80]. Ces cancers se composent majoritairement de carcinomes épidermoïdes et sont le plus souvent très lymphophiles [80]. Les métastases systémiques sont rarement présentes initialement (4%) [81].

Il faut suspecter un cancer des VADS devant tout symptôme d'appel au niveau des voies aéro-digestives supérieures ou de la région cervicale surtout lorsqu'il est fixe dans sa topographie, unilatéral et persiste depuis plus de trois semaines [80].

Les tumeurs malignes ORL (oropharynx, rhinopharynx, larynx et hypopharynx) ont entre elles de nombreux points communs sur le plan histologique, épidémiologique, évolutif et thérapeutique [80].

Les carcinomes épidermoïdes que provoquent les HPV sont en augmentation et semblent être différents dans leur mode de présentation clinique [70].

L'oropharynx, et plus particulièrement la tonsille palatine, est le site tumoral présentant l'incidence la plus élevée d'infection par HPV (45-100 %) [3]. Les autres localisations de cancer des VADS présentent des incidences d'infection par HPV variables mais le plus souvent inférieures à celle de l'oropharynx: 4 à 74 % des cancers de la cavité buccale, 8 % des cancers du nasopharynx, 18 à 50 % des cancers de l'hypopharynx et 4 à 54 % des cancers du larynx sont positifs pour différents types d'HPV [3].

La majorité des études suggèrent que les patients ayant un carcinome épidermoïde associé à l'HPV ont un meilleur pronostic et certains soutiennent qu'une approche thérapeutique spécifique est nécessaire [18, 82, 83].

Dans notre étude nous prendrons comme type de description les cancers de l'oropharynx HPV positif.

VI.1 CLINIQUE

VI.1.1 Symptomatologie

Le cancer de l'oropharynx est initialement pauci-symptomatique [84].

Les signes cliniques évocateurs peuvent être: [80, 84, 85]

- Une simple gêne à la déglutition, une sensation de corps étranger, une dysphagie haute,
- une pseudo-angine qui traîne depuis plusieurs semaines, une gêne pharyngée,
- une odynophagie accompagnée ou non d'une otalgie réflexe unilatérale (douleurs et otalgies traduisent souvent une infiltration profonde de la tumeur [86])
- une ulcération souvent indolore et persistante, une tuméfaction, un trouble de la mobilité de la langue,
- souvent une adénopathie cervicale prévalente, dure, généralement indolore et de découverte fortuite par le patient,
- rarement des crachats striés de sang
- l'existence d'une voix pharyngée et d'un trismus témoigne d'une tumeur localement évoluée.

Ces signes doivent alerter d'autant qu'ils sont persistant et de caractère unilatéral et doivent conduire à la réalisation d'un examen ORL complet et d'une fibroscopie [86, 80].

Concernant les patients atteints d'un carcinome épidermoïde HPV positif, ils se présentent souvent avec une petite tumeur primaire et une plus vaste atteinte ganglionnaire [81, 87]. Ces patients, et du fait que ces tumeurs soient asymptomatiques au début, se font le plus souvent traiter pour leur symptomatologie ganglionnaire isolée [44, E]. De plus, ces adénopathies peuvent être kystiques ce qui rend le diagnostic plus difficile; elles peuvent être alors diagnostiquées à tort comme un kyste bénin [81, 88].

Toute adénopathie cervicale isolée doit faire l'objet en priorité d'un bilan ORL et stomatologique [84].

Le diagnostic peut être suspecté en cas d'altération de l'état général et d'amaigrissement chez un patient à risque [84].

L'expression première par une métastase à distance est rare [84].

VI.1.2 Examen clinique

L'interrogatoire recherche systématiquement les facteurs de risques. L'absence d'une intoxication alcool-tabagique ne doit pas faire éliminer le diagnostic [84].

Les patients atteints d'un cancer oropharyngé HPV positif sont plus jeunes, moins consommateurs de tabac et d'alcool et avec des pratiques sexuelles à risque de transmission virale [70].

L'examen physique (figure 21) doit être méthodique et complet au besoin après anesthésie locale par pulvérisation. Il se fait à l'aide d'un miroir de Clar (figure 22) et d'un abaisse-langue. Il est précédé par l'inspection et la palpation qui doivent être systématiques sans oublier le toucher pharyngé [89, 90]



Figure 21 : Examen de l'oropharynx [85].



Figure 22 : Miroir de Clar [IX].

Parfois, le diagnostic est évident : la tumeur est bourgeonnante, ulcérée (figure 23) ou infiltrante et saigne au contact [89].



Figure 23 : Carcinome ulcéré de la tonsille droite [21].

Ailleurs, le diagnostic peut être plus difficile. Il faut savoir rechercher une induration révélatrice d'une tumeur de faible volume :

- centro-amygdalienne,
- au fond d'une crypte,
- masquée par le pilier antérieur,
- au niveau du sillon amygdalo-glosse,
- au niveau de la base de la langue, seulement perceptible à la palpation [89, 90].

Il faut toujours apprécier : la mobilité de l'amygdale, la qualité de la protraction linguale, la mobilité du voile et de la paroi pharyngée postérieure. Il ne faut pas omettre de rechercher un trismus. Tous ces signes permettent d'apprécier l'infiltration en profondeur de la tumeur [89].

Le reste de l'examen doit rechercher une autre localisation cancéreuse au niveau des VADS [89].

L'examen cervical recherche des adénopathies métastatiques dont le siège le plus fréquent est sous-digastrique et spinal haut [89]. Elles sont, le plus souvent, homolatérales à la lésion, classiquement dures et indolores et plus ou moins fixées au plan superficiel et au plan profond [90].

L'examen ORL complet doit être systématique, de même que la palpation de toutes les autres aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaire et axillaires [90].

VI.2 PARACLINIQUE

En matière d'HPV au niveau des VADS, la paraclinique repose sur plusieurs piliers : endoscopie, anatomopathologie, virologie et imagerie.

VI.2.1 Endoscopie

Réalisé sous anesthésie générale, l'endoscopie est indispensable au diagnostic. Elle permet de préciser le siège exact de la tumeur, sa taille, sa forme macroscopique (exophytique, ulcérée, infiltrante, serpiginieuse ou sous muqueuse) son extension ainsi que la réalisation de biopsies systématiques [85, 86, 89]. Seules ces dernières permettent de confirmer le diagnostic suspecté. Elles précisent aussi l'extension aux territoires voisins [85, 86].

L'endoscopie permet également de dépister une seconde localisation cancéreuse des voies aérodigestives supérieures par une pharyngolaryngoscopie, une trachéobronchoscopie et une oesophagoscopie (panendoscopie) [85].

Au terme de l'endoscopie, un schéma précis de la tumeur mentionne le siège des lésions, leur forme macroscopique et le siège des différentes biopsies [86].

VI.2.2 Examen anatomopathologique

Trois types de tumeurs peuvent être observés au niveau de l'oropharynx :

- Le carcinome épidermoïde, de loin le plus fréquent.
- Le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) développé à partir du tissu lymphoïde amygdalien, rare.
- Le carcinome adénoïde kystique (cylindrome) développé sur le voile du palais ou la base de la langue, exceptionnel [85].

Dans les carcinomes épidermoïdes HPV négatifs la tumeur est moyennement ou bien différenciée et présente des plages de kératinisation. Contrairement à cela, dans les carcinomes épidermoïdes HPV positif la tumeur est non kératinisante, peu différenciée, fréquemment de type basaloïde et présente des plages de nécrose. Elle se caractérise aussi par un pourcentage de cellules en mitose souvent élevé [12, C, X] (figure 24).

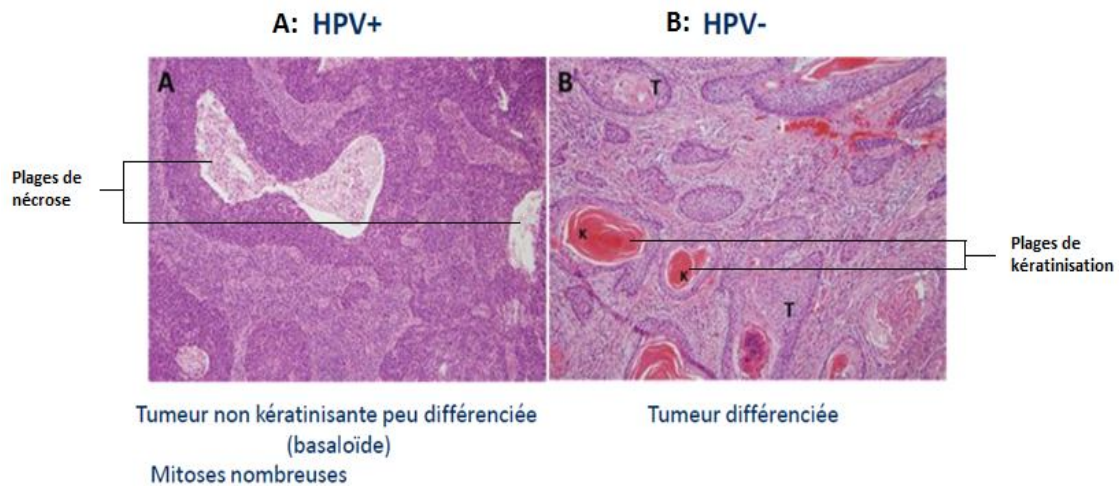


Figure 24 Différence anatomopathologique entre les tumeurs HPV+ et celles HPV- [92]

L'examen anatomopathologique permet par ailleurs de mettre en évidence les koilocytes [7] (cellules pathognomoniques de l'infection par le virus HPV) (figure 25).

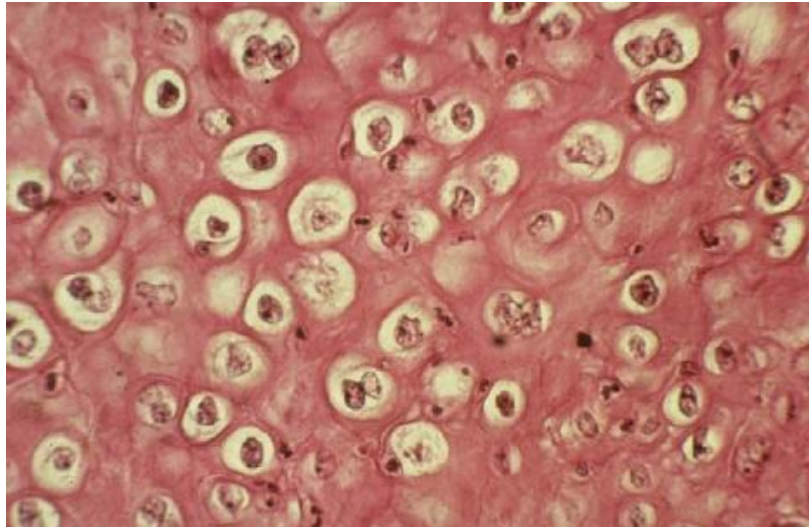


Figure 25 Koilocytes en histologie [25, 93].

VI.2.3 Virologie

La détection des HPV émerge comme un biomarqueur nécessaire pour distinguer les tumeurs de meilleur pronostic et envisager le choix d'un traitement le mieux adapté possible [21]. Cependant, aucune indication ou recommandation officielle n'existe actuellement dans le cadre des pathologies de la sphère ORL [21].

L'absence de modèle de culture *in vitro* sur des systèmes cellulaires conventionnels exclut le recours à l'isolement viral [21, 94]. Suite à cela, et comme les tests sérologiques sont encore inefficaces, un large éventail de méthodes ont été développées.

VI.2.3.1 Biologie moléculaire

Le gold standard pour faire le diagnostic de l'infection HPV est la biologie moléculaire. Les techniques les plus utilisées sont la PCR et l'hybridation in situ.

VI.2.3.1.1 Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

La PCR est une technique de réplification ciblée in vitro [VI] (figure 26). Elle est facilement réalisable à partir de biopsies disposées dans un milieu de transport ou directement congelées. Elle peut être effectuée rétrospectivement à partir de tissus inclus en paraffine mais sa sensibilité est alors moins bonne que sur des tissus frais ou congelés [39].

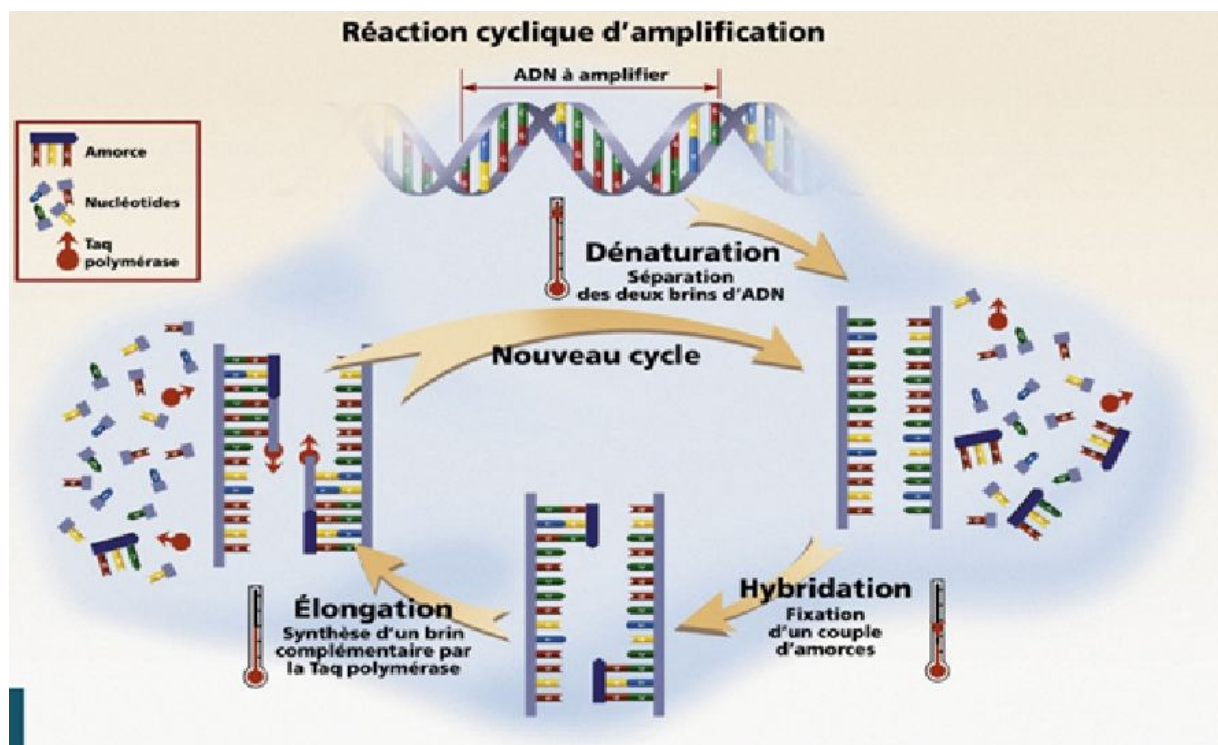


Figure 26 Schéma de la PCR [95]

Cette technique extrêmement sensible permet l'identification d'un ou plusieurs types de papillomavirus humains de haut risque oncogénique en détectant l'amplification d'une séquence nucléotidique virale à l'aide de sondes spécifiques [70].

La PCR suivie d'hybridation avec des sondes spécifiques est la technique la plus utilisée dans la détection et le génotypage de l'HPV [18, 21]. Ces méthodes sont faciles à réaliser, très sensibles, largement disponibles, et rentables [18]. Plusieurs trousseaux ont été développés et commercialisés pour la détection des HPV du col de l'utérus. La plupart des protocoles techniques de PCR utilisent des amorces dites consensus (GP5+/6+, MY09/11, PGMY, SPF10) ciblant des régions génomiques conservées, situées dans la région L1 (Figure 27) et permettant l'amplification de la grande majorité des génotypes muqueux. Il n'y a pas de consensus concernant la détection des HPV dans les cancers des VADS [21].

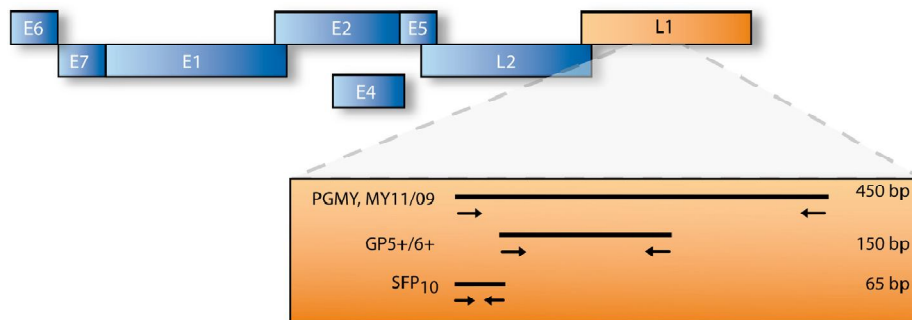


Figure 27: Parmi les ensembles d'amorces validées les plus couramment utilisées sont PGMY, MY09/11 (une version modifiée de MY09/11), GP5+/GP6+, ET SPF10 LiPA. Ces ensembles d'amorces ciblent des séquences consensuelles de longueur variable dans la L1/gène (450 paires de bases (pb), 150 pb et 65 pb respectivement). [18]

L'inconvénient de la PCR est sa faible spécificité avec un taux de faux positifs qui peut être important, soit par contamination des prélèvements, soit parce que le génome viral détecté est inactif et n'est peut être pas lié à la cancérogenèse [70].

VI.2.3.1.2 Détection des transcrits viraux (dosage des ARN E6/E7)

L'objectif final de toute stratégie de détection de l'HPV, dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, réside dans sa capacité à reconnaître la présence de l'HPV et surtout ses implications dans l'oncogenèse [18].

La détection des ARN messagers E6/E7, reflétant l'expression des oncoprotéines virales, est la technique la plus informative et la plus pertinente pour stratifier les cancers associés aux HPV à haut risque. Les prélèvements doivent être déposés dans des milieux permettant la conservation des ARNm qui sont labiles et ne peuvent être détectés dans des coupes incluses en paraffine [39].

Plusieurs auteurs ont démontré que les tumeurs contenant des HPV avec une transcription virale active (ARNm E6/E7) représentent un sous-groupe spécifique. Ces tumeurs sont caractérisées par l'absence de mutation TP53 [96, 97], une diminution significative du nombre d'anomalies chromosomiques [98, 99] et un profil d'expression génique spécifique [100, 101] par rapport aux tumeurs HPV-négatives et celles HPV-positives mais dont la transcription virale est inactive (c'est-à-dire les tumeurs qui contiennent l'ADN de l'HPV mais qui n'expriment pas les oncogènes viraux). De plus, les analyses de survie ont montré que, parmi les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx HPV-positif, seules les tumeurs avec une transcription virale active ont une survie significativement meilleure [102]. Les tumeurs HPV-négatives et celles dont la transcription virale est inactive ont une survie plus faible [18].

Ces données appuient fortement l'idée que l'HPV est impliqué dans la tumorigenèse uniquement lorsque les oncogènes viraux sont exprimés. En d'autres termes, parmi les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx HPV-positifs, seuls ceux exprimant E6 et E7 se comportent différemment de carcinomes épidermoïdes induits par le tabac et l'alcool. Par conséquent, la mesure par RT-PCR (Reverse Transcription PCR) de l'ARNm E6/E7, appliquée sur échantillon surgelé de haute qualité) est considérée comme le gold standard dans l'évaluation de l'implication étiologique de l'HPV [18]. Ces techniques sont limitées à certaines institutions de recherche en raison d'obstacles techniques [18].

Le déficit actuel consiste à reproduire l'exactitude et la fiabilité de ce test dans les laboratoires d'histopathologie de routine utilisant des tissu FFPE (Formalin fixed and paraffin-embedde). Certains groupes ont utilisé avec succès la RT-PCR pour amplifier la transcription d'ARNm E6/E7 du HPV16 à partir d'échantillons FFPE. Cependant, ce n'est pas une technique bien établie [18].

VI.2.3.1.3 Quantification de l'ADN HPV

La présence d'ADN de papillomavirus humains dans des biopsies ne suffit pas à associer HPV et cancer car les infections transitoires à HPV sont fréquentes, il est estimé que plus de 70% des femmes sont à un moment donné de leur vie sont infectées par un HPV qui sera éliminé par l'hôte dans la grande majorité des cas [5].

Les données concernant la signification de la charge virale sont controversées : certaines études suggèrent que la charge virale HPV est le reflet de la persistance de l'infection par le papillomavirus [65] et que des charges virales élevées sont associées à un risque plus important d'évolution vers la carcinogenèse, d'autres études ne retrouvent pas d'association, d'autres encore trouvent des charges virales plus élevées à un stade peu avancé du cancer [48,61]. L'évolution et la cinétique des

charges virales semblent plus prédictives de la persistance et de l'évolution de l'infection ou de sa clairance qu'une mesure ponctuelle de la charge virale [5].

Ces études portent sur les infections du col de l'utérus, peu d'informations sont disponibles sur la pertinence de la mesure de la charge virale HPV dans les cancers de l'oropharynx [5].

Actuellement, aucun kit de PCR n'est commercialisé. Les kits utilisés pour évaluer les charges virales sont des kits « maison » de PCR en temps réel ou de RT-PCR spécifiques de géotypes [5].

VI.2.3.1.4 Rétrotranscription quantitative en temps réel (qRT-PCR)

La rétrotranscription quantitative en temps réel (qRT-PCR) permet de quantifier l'expression de gènes viraux comme celui codant le transcrit E6/E7. Cette technique est sensible et spécifique lorsqu'elle est utilisée sur des tissus congelés dont l'accès est pour l'instant limité [70].

VI.2.3. 1.5 Hybridation in situ (ISH)

L'hybridation in situ (ISH) est une méthode d'amplification de signal basée sur des sondes marquées qui se lient spécifiquement à des séquences d'ADN consensuelles ou spécifiques du type d'HPV à haut risque [18].

L'ISH est un outil pratique pour détecter l'HPV, car il peut être utilisé dans des échantillons FFPE (Formalin fixed and paraffin-embedde). L'interprétation est visuelle et le virus est directement localisé à l'intérieur des cellules du tissu tumoral étudié. Ceci permet l'identification des cellules infectées et offre une certaine garantie en ce qui concerne le rôle causal de l'HPV. Elle ne nécessite ni l'isolement ni l'amplification de l'ARN viral [18]. En outre, elle permet la discrimination entre les états intégrés (coloration nucléaire ponctuée) et les états épisomiques (coloration nucléaire et cytoplasmique diffuse) [18].

L'HIS présente plusieurs inconvénients. L'introduction des différentes étapes d'amplification du signal permet théoriquement la détection d'une seule copie du virus par cellule [103]. Le manque de sensibilité [104, 105] reste sa principale faiblesse et les résultats négatifs ne peuvent pas être considérés comme une preuve d'un échantillon de HPV-négatif [18].

VI .2.3. 1.6 Technologies émergentes

Une nouvelle technique d'hybridation in situ appelée « test HPV RNAscope TM » détecte l'ARNm E6/E7 de 7 HPV à haut risque. Cet essai pourrait résoudre les controverses cliniques actuelles sur l'implication du HPV à haut risque car elle confirme, de manière simultanée, la présence d'un virus intégré et la présence d'une transcription virale active dans les échantillons FFPE. Sa performance est comparable à la transcriptase inverse-PCR dans les échantillons congelés frais appariés [85]. À ce jour, très peu d'études ont évalué cet essai, mais ils indiquent tous qu'il est très sensible, spécifique et de très bonne corrélation avec p16-IHC et la survie. En outre, les données publiées montrent une bonne reproductibilité [18].

Des essais ciblant les protéines virales sont également en cours de développement, comme le test OncoE6TM du col de l'utérus [106] qui a été présenté lors de la 27^{ème} Conférence internationale du Papillomavirus à Berlin. Le niveau de l'onco-protéine virale E6 augmente au cours de la transformation maligne des cellules infectées par les HPV à haut risque. La protéine E6 est absente dans les tissus normaux et fournit une possibilité intéressante pour détecter le cancer [18].

VI.2.3.2 Détection de la p16 par immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique associant l'immunologie et l'histochimie, elle permet de mettre en évidence les antigènes au sein d'un tissu grâce à l'utilisation d'anticorps [107].

La détection de la protéine p16 en immuno-histochimie (figure 28) peut constituer un complément diagnostique indirect contributif à la détection d'ADN permettant de conforter l'association de la tumeur avec un HPV à haut risque, surtout quand la détection des messagers n'est pas possible. Plusieurs études ont montré que, dans la majorité des cas, les tumeurs associées au HPV expriment p16 [82]. Cependant, il faut souligner qu'une partie des tumeurs p16 positives sont HPV négatives. La détection de p16 seule n'apparaît donc pas suffisamment fiable afin d'établir un diagnostic de cancer ORL associé aux HPV et devrait être associée à la détection de l'ADN viral [18].

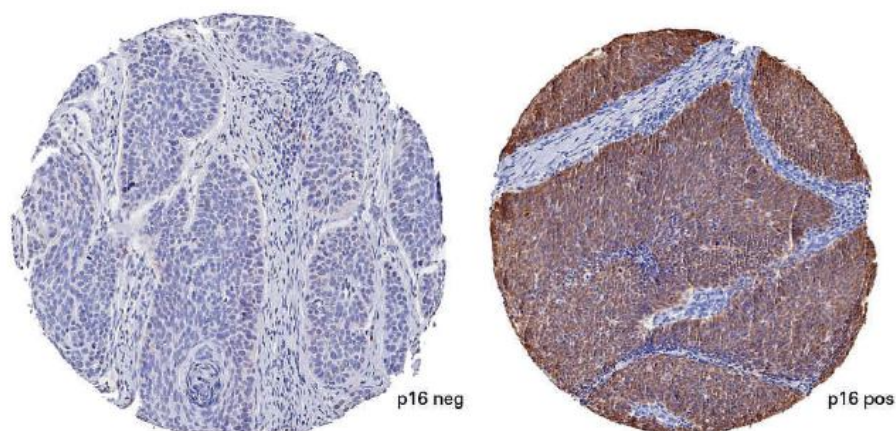


Figure 28 Mise en évidence Immuno-histochimique de l'expression de la p16 dans le tissu tumoral [108].

Toutes les techniques mentionnées ci-dessus sont résumées dans le Tableau VI et la Figure 9.

Tableau VI Avantages et inconvénients des méthodes de détection du HPV actuellement disponibles [18].

Techniques de détection	Avantages	Inconvénients
P16 Immunophénotypage	<ul style="list-style-type: none"> - haute sensibilité - faisable avec du matériel FFPE - fournit la preuve de l'activité transcriptionnelle - simple et accessible pour la plupart des laboratoires - kit de détection avec certification CE disponible - rentable et appropriée pour le dépistage de routine dans la majorité des laboratoires 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible spécificité - Marqueur indirect de l'activité virale par le biais d'une dérégulation du cycle cellulaire - pas de lien direct entre l'infection HPV, la surexpression P16 et la carcinogenèse
Hybridation d'ADN HPV in situ	<ul style="list-style-type: none"> - haute spécificité - faisable avec du matériel FFPE - fournit une détection visuelle des cellules infectées - kit de détection avec certification CE disponible - simple et accessible pour la plupart des laboratoires 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible sensibilité si charge virale réduite - absence d'information sur l'activité transcriptionnelle - difficulté d'interprétation
HPV-PCR de routine (qualitative)	<ul style="list-style-type: none"> - haute sensibilité - faisable avec du matériel FFPE - kit de détection avec certification CE disponible - cible de nombreuses taches HPV oncogènes - rentable et appropriée pour le dépistage de routine dans la majorité des laboratoires 	<ul style="list-style-type: none"> - requière une extraction d'ADN - absence de preuve directe d'une activité transcriptionnelle - risque de contamination et détection de l'HPV à partir de tissus sains avoisinants
PCR quantitative HPV spécifique en temps réel	<ul style="list-style-type: none"> - haute sensibilité, haute spécificité - faisable avec du matériel FFPE - fournit une mesure quantitative de la charge virale 	<ul style="list-style-type: none"> - requière une extraction d'ADN - absence de preuve directe d'une activité transcriptionnelle - risque de contamination et détection de l'HPV à partir de tissus sains avoisinants - absence de seuil valide d'interprétation de la charge virale
HPV E6/E7 ARNm PCR (transcriptase inverse PCR)	<ul style="list-style-type: none"> - haute sensibilité, haute spécificité - considérée comme « gold standard » 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessite du matériel frais ou congelé - risque de dégradation de l'ARN - inadéquat pour le dépistage de routine
HR-HPV E6/E7 hybridation In situ ARNm (RNAscope)	<ul style="list-style-type: none"> - haute sensibilité, haute spécificité - faisable avec du matériel FFPE - visualisation directe de la transcription virale - adéquate pour dépistage de routine 	<ul style="list-style-type: none"> - nouvelle technique - données disponibles limitées - pas encore validée cliniquement

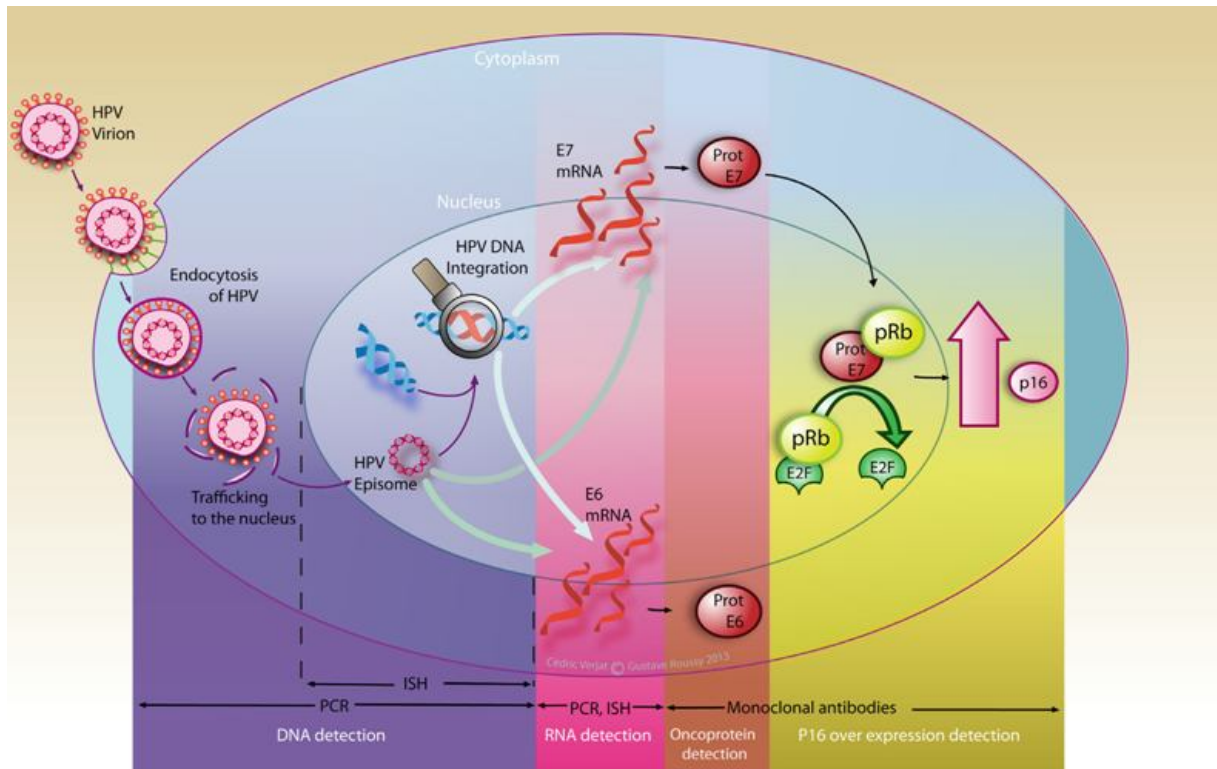


Figure 9 Corrélation entre les étapes de l'infection HPV et les objectifs de détection [18].

VI. 2.3.3 Sérologie HPV

Le rôle de l'immunité dans la clairance des HPV est mal défini. Contrairement à ce qui est observé avec d'autres virus, la présence d'anticorps anti-HPV ne protégerait pas contre les réinfections [5].

Lors d'une infection naturelle par un papillomavirus humain :

- Les anticorps anti-HPV apparaissent en 6 à 12 mois ; ils peuvent donc être détectés après la clairance du virus.
- Ils sont présents à des taux faibles du fait de l'absence de virémie au cours de l'infection.
- Ils sont détectés chez seulement 50% des personnes infectées environ [5].

De nombreuses techniques sérologiques ont été développées pour la recherche d'anticorps dirigés contre les papillomavirus humains (ELISA ou RIA). Ces techniques ciblent majoritairement deux types d'anticorps : les anticorps dirigés contre la protéine majeure de capsid L1 (anticorps anti-VLP) et les anticorps dirigés contre les protéines précoces E6 et E7 [5].

Les anticorps anti-capsid sont les marqueurs d'expositions cumulées aux HPV tandis que les anticorps dirigés contre les protéines oncogènes sont les marqueurs des cancers associés à l'HPV [5].

L'apport de la recherche des anticorps anti-capsid dans le diagnostic des infections à HPV reste limité, néanmoins ces anticorps pourraient avoir un intérêt en tant que marqueur d'une infection passée ou pour refléter des expositions cumulées aux papillomavirus. La séroconversion HPV survient plus fréquemment lorsqu'une infection est persistante par rapport à une infection transitoire ; elle est également associée à des charges virales élevées [5].

Peu d'études comparent les sérologies recherchant les anticorps anti-capside par rapport aux anticorps dirigés contre les protéines oncogènes E6 et E7. Une étude réalisée en 2006 [109] portant sur les cancers de l'oropharynx montre que:

- La prévalence des anticorps anti-VLP est de 56% chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx contre 40% dans la population témoin indemne de pathologie cancéreuse
- La prévalence des anticorps anti- E6/E7 est de 65% contre 1% respectivement [5].

Une seconde étude réalisée par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) retrouve une prévalence plus faible [51] : les anticorps anti-capside sont présents chez 13% des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx contre 6% des patients sains ; les anticorps E6/E7 sont présents chez 12% des patients atteints d'un cancer contre 0,1% des patients sains [5].

Malgré des prévalences relativement basses et variables d'une étude à l'autre, la sérologie E6/E7 est un meilleur marqueur de cancer que la sérologie ciblant les protéines de capsid [5].

Les sérologies HPV ont des sensibilités et spécificités relativement faibles, mais contrairement à la détection de l'ADN de l'HPV, la sérologie permet de mettre en évidence les infections au niveau de plusieurs sites anatomiques et non au niveau de l'échantillon prélevé uniquement [5].

Actuellement, aucune technique sérologique de détection des anticorps anti-capside ou anti-E6/E7 n'est commercialisée [5].

VI.2.4 Imagerie

Le bilan radiologique fait partie intégrante du bilan initial des cancers des VADS et est dominé par le scanner et l'IRM. La classification TNM (tumor, node, metastasis) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC) est réalisée à partir de l'examen clinique, endoscopique et radiologique [86].

VI.2.4.1 TDM (tomodensitométrie)

La TDM (TDM cervicale) permet de préciser l'extension de la tumeur aux tissus avoisinants ainsi que la recherche d'adénopathies cervicales métastatiques et rétropharyngées. Elle peut être étendue éventuellement au médiastin supérieur afin d'analyser les chaînes ganglionnaires médiastinales [86, 111]. Les carcinomes HPV positifs se caractérisent par la présence d'adénopathies nécrotiques [92].

La TDM thoraco-abdominale entre dans le cadre du bilan d'extension et recherche des métastases à distance.

VI.2.4.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM apparaît nettement supérieure au scanner pour l'évaluation de l'extension des tumeurs de l'oropharynx et de la cavité orale. Elle est également intéressante pour l'étude des adénopathies cervicales et rétropharyngées [86].

VI.2.4.3 Radiographie thoracique et échographie abdominale

Elles sont inscrites dans le cadre du bilan d'extension et recherchent la présence de métastase à distance.

Au terme de bilan, une **classification TNM** est réalisée [111] :

Tumeur T		
	Tx	• Tumeur primitive non évaluable
	T0	• Tumeur non détectable
	Tis	• Carcinome in situ
	T1	• Tumeur < ou = à 2 cm dans sa plus grande dimension
	T2	• Tumeur dont la plus grande dimension est > 2 cm et < ou = à 4 cm.
	T3	• Tumeur dont la plus grande dimension est > 4 cm
	T4	• Tumeur s'étendant aux structures voisines : muscles ptérygoïdiens, mandibule, palais dur, musculature profonde de la base de langue, larynx
Ganglions N		
	N0	• Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
	N1	• Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral < ou = à 3 cm dans sa plus grande dimension
	N2	• Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm et < ou égale à 6 cm dans sa plus grande dimension, ou métastases ganglionnaires multiples, toutes < ou égales à 6 cm
		➤ N2a • Métastase dans un seul ganglion lymphatique > 3 cm mais < ou = à 6 cm
		➤ N2b • Métastase homolatérales multiples toutes < ou = à 6 cm
		➤ N2c • Métastases bilatérales ou controlatérales toutes < ou = à 6 cm
	N3	• Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension
Métastase M		
	M0	• Pas de métastase à distance
		• Présence de métastase(s) à distance

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel se fait devant :

VIII.1 UNE HYPERTROPHIE AMYGDALIENNE

On élimine une angine de Vincent ou un phlegmon péri amygdalien. L'antibiothérapie entraîne la disparition de la symptomatologie [22].

VIII.2 UN REFOULEMENT DE L'AMYGDALE

Par une adénopathie cervicale ou une tumeur parapharyngée. Cela n'entraîne pas de modification architecturale de la muqueuse pharyngée et le bilan tomodensitométrique redresse le diagnostic [22].

VIII.3 UNE LOCALISATION TUBERCULEUSE OU SYPHILITIQUE DANS LEUR FORME ULCERANTE

Peut simuler un cancer mais ces pathologies sont rares. La biopsie pratiquée au moindre doute permet de les éliminer [22].

VIII.TRAITEMENT

Les traitements des stades précoces et avancés des cancers des VADS restent controversés. En fonction de plusieurs paramètres, les traitements proposés ne sont pas les mêmes dans les différents pays occidentaux. En France, depuis l'instauration du Plan Cancer, la réunion de concertation pluridisciplinaire et la prise en compte d'un référentiel de traitement sont obligatoires lors de l'établissement de la stratégie thérapeutique [86].

Les résultats des différents traitements sont très difficiles à comparer, cependant leurs objectifs sont communs :

- Le premier objectif est le contrôle local : quel que soit le traitement choisi, il est fondamental d'éviter l'échec local.
- Le deuxième objectif est la qualité de vie et la préservation des fonctions physiologiques des VADS dont le rôle dans la vie de relation est fondamental [86].

VIII.1 METHODES DE TRAITEMENT

Le traitement fait appel à toutes les techniques oncologiques, isolées ou le plus souvent associées, après décision d'un comité multidisciplinaire (associant chirurgiens, oncologues et radiothérapeutes). Elles comprennent principalement : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie et la chimiothérapie.

VIII .1.1 Chirurgie

La chirurgie doit permettre une exérèse totale de la tumeur avec des marges saines tout en préservant une réhabilitation fonctionnelle locorégionale [112]. En fonction du volume tumoral et de l'extension, elle peut aller de la simple résection par voie

endobuccale jusqu'aux résections plus étendues par voie transmandibulaire et/ou pharyngée [86]. L'imagerie préopératoire est capitale pour cette décision [112].

La chirurgie ganglionnaire est systématique en cas de chirurgie tumorale (standard). Néanmoins, pour les carcinomes in situ N0 et traitement chirurgical sur T, une exploration des aires ganglionnaires ou une simple surveillance sont à discuter [112].

La reconstruction par lambeau n'est pas toujours indispensable, mais ses possibilités et limites doivent être évoquées ; elle a notamment permis d'étendre les indications chirurgicales. Cette reconstruction, si justifiée, sera réalisée dans le même temps opératoire [112].

VIII.1.2 Radiothérapie

La radiothérapie externe peut être exclusive, postopératoire ou palliative [112].

Le traitement pourra être réalisé en radiothérapie conformationnelle (recommandé par la Société Française de Radiothérapie Oncologique : SFRO) avec ou sans modulation d'intensité. Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie doit être ≤ 6 semaines sauf complications incompatibles avec la radiothérapie [112].

La radiothérapie est d'autant plus efficace que la tumeur est indifférenciée et que le volume tumoral est faible [86].

VIII.1.3 Chimiothérapie

Elle peut être :

- Concomitante à la radiothérapie : dans les tumeurs localement avancées (standard).
 - Elle utilisera un protocole à base de sels de platine. Elle améliore la survie des cancers de l'oropharynx inopérables.
- La chimiothérapie d'induction : avant la radiochimiothérapie.
 - C'est une option mais pas un standard pour les stades III et IV inopérables. Le protocole le plus efficace en induction mais aussi le plus toxique semble être l'association cisplatine-5Fu-Taxotère. (Fu : Fluoro-Uracile)
- Post-opératoire : indiquée en cas de N+/R+, de marge + ou T4 (19;20). (N : adénopathie, R : rupture capsulaire, marge + : marges de résection envahies)
 - La décision doit être prise en tenant compte de l'état général du patient, du risque de complications et des contre-indications aux sels de platine.
 - Le bénéfice semble être le plus marqué en cas de marges + ou de N+/R+.
 - En cas de N+/R-, embols vasculaires : à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire [112].

VIII.2 DECISION DE TRAITEMENT

Le traitement des cancers de l'oropharynx reste controversé, soit chirurgical, soit par radiochimiothérapie concomitante, soit leur association [86].

En situation postopératoire la décision de traitement repose sur les critères suivants [112] :

- Tumeur :
 - taille, embols lymphatiques, infiltration périnerveuse, musculaire, osseuse et cutanée,
 - limites d'exérèse (envahies, marges < 5 mm, dysplasie sévère, carcinome in situ).
- Ganglions :
 - nombre de ganglions envahis (N+) par niveau / nombre total de ganglions examinés,
 - nombre de ganglions en rupture capsulaire par niveau (R+),
 - description des niveaux de KT. Robbins (24).
- Facteurs histopronostiques défavorables :
 - envahissement ganglionnaire multiple et rupture capsulaire (N+/R+),
 - marges de résection (marge + ou < 5 mm),
 - infiltration périnerveuse, embols lymphatiques.

De façon générale, la décision thérapeutique est prise au cas par cas, lors des comités pluridisciplinaires et conformément aux données de la science.

IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic dépend de nombreux facteurs. Il est lié au volume et à la localisation de la tumeur. Un cancer de faible volume classé T1 ou T2 a en général un meilleur pronostic qu'un cancer classé T3 ou T4. Les cancers des VADS sont très lymphophiles. La rupture capsulaire, la multiplicité et la bilatéralité de l'envahissement métastatique ganglionnaire sont des critères de mauvais pronostic. La présence d'adénopathies cervicales métastatiques augmente le risque de survenue de métastases systémiques. L'état général et la comorbidité sont des facteurs importants du pronostic. La présence d'une localisation synchrone au niveau des VADS, de l'œsophage ou pulmonaire est également un facteur de mauvais pronostic [86].

Plusieurs études ont montré que le statut HPV de la tumeur est un facteur pronostique fort et indépendant : le pronostic paraît meilleur chez les patients porteur d'un carcinome oropharyngé HPV positifs en terme de survie et de contrôle locorégional [39, 113, 114].

Les patients ayant un carcinome oropharyngé HPV positif ont une meilleure réponse au traitement après chimiothérapie d'induction, radiochimiothérapie concomitante ou radiothérapie exclusive par rapport aux patients HPV négatifs. Dans une étude réalisée par Fakhry et al. [115], il a été démontré un taux de réponse après chimiothérapie d'induction significativement plus élevé chez les patients HPV positifs par rapport aux patients HPV négatifs (82% versus 55%). Les patients HPV positifs et traités pour un carcinome oropharyngé, par radiothérapie conventionnelle ou par chirurgie avec ou sans radiothérapie postopératoire, auraient également un meilleur contrôle local, une meilleure survie globale et survie sans récurrence par rapport aux patients HPV négatifs [39, 116, 117]. Dans une étude cas-témoins portant sur 89 cas

de carcinomes des VADS, Ringström et al. [118] ont montré qu'aucun des patients HPV positifs n'a présenté de récurrence alors que 31% des patients du groupe HPV négatif [7].

Pour l'instant, les indications thérapeutiques ne sont pas encore modifiées en fonction du statut HPV. Les études comparatives de traitements des cancers de l'oropharynx devraient dès à présent comporter une stratification selon le statut HPV [39].

X. PROPHYLAXIE

L'incidence des cancers des VADS liés à l'HPV ne cesse d'augmenter au fil des années. Les prévisions indiquent que cette tendance à l'augmentation des cancers de l'oropharynx se poursuit mais, avec le temps, les effets de la vaccination des populations adolescentes et de jeunes femmes adultes pourraient réduire cette progression. La question de la vaccination des jeunes garçons - les hommes représentent la majorité des cas de cancer de l'oropharynx – afin d'accélérer la réduction des infections à HPV oncogènes dans la population, reste posée [3].

Deux vaccins prophylactiques, à base de protéines de capsid L1 recombinantes autoassemblées en pseudoparticules virales, sont actuellement disponibles et utilisés afin de prévenir les dysplasies de haut grade du col de l'utérus, de la vulve et les cancers du col de l'utérus dus aux HPV16 et 18, et uniquement pour l'un d'entre eux, les condylomes acuminés dus aux HPV 6 et 11. L'existence de ces vaccins et l'association d'une infection à HPV dans de nombreuses pathologies des VADS a fait émerger l'idée que ces vaccins permettraient de prévenir l'infection à HPV et la survenue de ces maladies, en particulier les cancers de l'oropharynx [21].

Des études expérimentales chez le chien confortent cette idée en montrant que la vaccination à l'aide d'une préparation à base de protéine L1 du papillomavirus oral canin (COPV = *Canine Oral Papillomavirus*) assurait une protection efficace à l'égard du COPV. Dans le même esprit, l'administration de sérum immun à des chiens non vaccinés les protège d'une infection orale à COPV, indiquant que les anticorps neutralisants sériques sont importants dans la protection contre une infection orale [21].

Si les vaccins font la preuve de leur efficacité pour la prévention des infections orales à HPV notamment à HPV16, ils devront être administrés chez le garçon également. Cette vaccination masculine, recommandée en Autriche et aux États-Unis, ne l'est pas encore en France. Les premiers résultats obtenus sur l'efficacité du vaccin quadrivalent administrés chez des sujets de sexe masculin montrent une efficacité pour prévenir les lésions génitales mais rien n'a encore été publié concernant l'efficacité pour prévenir les infections orales et à long terme les cancers des VADS [21].

Outre les mesures de vaccination, la prophylaxie contre l'HPV consiste en une attitude d'éviction vis-à-vis des facteurs de risque (rapports non protégés, partenaires multiples et rapports orogénitaux).

Dans l'absolu, l'abstinence sexuelle serait le meilleur moyen de prévention. Les préservatifs ne permettent pas de protéger complètement, cependant ils préviennent de nombreuses autres infections virales et bactériennes sexuellement transmissibles.

XI. CONCLUSION

L'incidence du cancer de l'oropharynx est en augmentation, vraisemblablement liée à l'infection par l'HPV. Le carcinome de l'amygdale se transforme progressivement en maladie sexuellement transmissible.

Les cancers des VADS associés à l'HPV présentent des caractéristiques différentes de ceux qui n'y sont pas associés. En particulier, ils ne sont pas liés à la consommation alcoolo-tabagique, ils sont retrouvés chez des sujets plus jeunes et sont associés à l'activité sexuelle et aux pratiques oro-génitales. Sur le plan histologique, ils sont moins différenciés que les cancers négatifs pour l'HPV ; et sur le plan pronostic, les cancers des VADS associés à l'HPV sont de meilleur pronostic que ceux qui ne le sont pas, avec une meilleure réponse à la radiothérapie et la chimiothérapie, et un taux de survie statistiquement bien supérieur. En conséquence, une adaptation du traitement des patients selon leur état HPV est envisageable. Toutefois, il n'existe toujours pas de consensus sur les essais qui sont nécessaires pour identifier de manière fiable les tumeurs liées aux HPV à haut risque.

Au final, le rôle de la vaccination dans la prévention du cancer de l'oropharynx est une option prometteuse qui reste à investiguer.

RESUMES

RESUME

Titre : Implication des papillomavirus humains dans les cancers des voies aérodigestives supérieures

Auteur : BENNIS Insaf

Rapporteur : Pr. El Hamzaoui Sakina

Mots clés : papillomavirus humains – cancers – oropharynx - vaccination

En dehors de la sphère génitale, les papillomavirus humains (HPV) sont responsables d'infections des voies aéro-digestives supérieures (VADS). En marge des manifestations bénignes (papillomes, verrues et condylomes), les HPV sont également impliqués dans 25 % des cancers de l'oropharynx toutes localisations confondues et dans au moins 50 % des cancers de l'amygdale. HPV16 est le génotype responsable dans près de 90 % des cas. La détection de l'HPV repose essentiellement sur les techniques de biologie moléculaire. Cependant, il n'existe toujours pas de consensus sur les essais qui sont nécessaires pour identifier de manière fiable les tumeurs liées aux HPV à haut risque. L'incidence des cancers des VADS HPV positifs a augmenté dans les pays occidentaux alors que celle des cancers HPV négatifs reste stable ou diminue. Les cancers de l'oropharynx HPV positifs surviennent préférentiellement chez des patients plus jeunes généralement non alcoolo-tabagique, et sont associés à des facteurs de risque d'infection sexuellement transmissible, notamment les rapports sexuels oro-génitaux. Ils répondent mieux à la radio- et chimiothérapie et sont de meilleur pronostic que les cancers HPV négatifs. Ils présentent des profils moléculaires et génétiques distincts de ceux des tumeurs HPV négatives reflétant les conséquences de l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7. Connaître le statut HPV des tumeurs deviendra nécessaire pour optimiser les choix thérapeutiques, et est d'ores et déjà indispensable dans les essais thérapeutiques. Le débat de la vaccination des garçons, déjà pratiquée dans certains pays, est relancé mais les vaccins devront faire la preuve de leur efficacité pour prévenir les infections orales et à terme induire une diminution de l'incidence des cancers oropharyngés.

SUMMARY

Title : Involvement of human papillomavirus in upper aero-digestive tracts cancers

Author : BENNIS insaf

Supervisor : Pr. El Hamzaoui Sakina

Keywords : human papillomavirus – cancers – oropharynx - vaccination

Outside the génital area, human papillomavirus (HPV) are responsible for infections of the upper aerodigestive tract (UAT), but the natural history of these infections remains poorly understood. Margins of benign events (papilloma, wart, condyloma), HPV are also involved in 25% of oropharyngeal cancers in all sites together and at least 50% of tonsil cancers. HPV16 genotype is responsible for almost 90% of cases. The detection of HPV is mainly based on molecular biology techniques. However, there is still no consensus on which tests are needed to reliably identify tumors associated with high-risk HPV. The incidence of HPV-positive head and neck cancers has increased in Western countries, while that of HPV-negative cancers remains stable or decreases. HPV-positive oropharyngeal cancers occur preferentially in younger patients who do not generally have classical risk factors such as tobacco and alcohol exposure, and are associated with risk factors for sexually transmitted infections, including oro-genital sex. They respond better to radiotherapy and chemotherapy and have a better prognosis than HPV-negative cancers. They have distinct molecular and genetic profiles reflecting the consequences of the expression of viral oncoproteins E6 and E7. The knowledge of HPV status of tumors will be necessary to optimize treatment choices, and is already essential in clinical trials. The debate on the vaccination of boys and men, already practiced in some countries is restarted, but the vaccines should demonstrate their efficacy in preventing oral infections and reducing the incidence of oropharyngeal cancers.

ملخص

العنوان : إشراك فيروس الورم الحليمي البشري في سرطانات المسالك الهضمية التنفسية العلوية

المؤلف : بنيس إنصاف

المشرف : الأستاذة الحمزاوي سكيئة

الكلمات الرئيسية : فيروس الورم الحليمي البشري - السرطان - البلعوم - التلقيح

خارج منطقة الاعضاء التناسلية ، يعتبر فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، المسؤول عن التهابات المسالك الهضمية التنفسية العليا (VADS) ، و التي لازال يساء فهمها. هذا وعلى هامش الأورام الحميدة (papillomes, verruset condylomes) يتورط أيضا فيروس الورم الحليمي البشري بنسبة 25% من سرطانات الفم و البلعوم و ما لا يقل عن 50% من سرطانات اللوزة. ويعتبر فيروس HPV 16 مسؤولا عن ما يقارب 90% من الحالات , ويستند الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري أساسا على تقنيات البيولوجيا الجزيئية . ومع ذلك لا يوجد حتى الآن توافق في الآراء بشأن الاختبارات اللازمة لتحديد بشكل موثوق الأورام المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري عالية المخاطر. وقد ازداد معدل الكشف عن وحدات السرطانات الإيجابية بـفيروس الورم الحليمي البشري VADS في الدول الغربية في حين السرطانات السلبية بالفيروس لا تزال مستقرة او في نقصان . وتصيب سرطانات البلعوم الاجابية بـفيروس الورم الحليمي البشري بشكل تفضيلي المرضى الأصغر سنا , ولا يتوفرون عموما على عوامل الخطر الكلاسيكي مثل التبغ والكحول , إنما ترتبط بعوامل خطر الأمراض المنقولة جنسيا , بما في ذلك عمليات الجنس الفموية. إنها تستجيب بشكل أفضل للعلاج الكيميائي والإشعاعي و تكون أفضل تكهن من السرطانات السلبية لـفيروس الورم الحليمي البشري HPV تعرض ملامح جزيئية و جينية متميزة عن تلك الأورام السلبية لـفيروس الورم الحليمي البشري مما يعكس الآثار المترتبة على التعبير عن oncoproteins الفيروسي E6E7 . و معرفة حالة فيروس الورم الحليمي البشري من الأورام يصبح ضروريا لتحسين الإختيارات العلاجية ، وهو بالفعل ضروري في التجارب السريرية .

هذا وقد تم إحياء النقاش حول تطعيم الأولاد (الذكور)، الذي يمارس بالفعل في بعض الدول، لكن اللقاحات تحتاج إلى إثبات ففعاليتها لمنع العدوى عن طريق الفم، و يخفض في النهاية معدل الإصابة بسرطان الفم و البلعوم.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Segondy M. Papillomavirus** et cancer. Rev Fr Lab 2013 ; 456 : 57-66
- [2] **Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al.** Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 ;14(2): 467-75.
- [3] **Ernoux NeufCoeur P., Arafa M., Delvenne P., Saussez S.** Implications des papillomavirus humains dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Bull Cancer 2009 ; 96 (9) : 1-10.
- [4] **Cojocariu O, Huguet F, Lefevre M, Périé S.** Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. Bull Cancer 2009 ; 96 : 369-78.
- [5] **DESSAIGNE, Bérangère.** Détection moléculaire des papillomavirus humains dans les tissus sains et tumoraux des cancers de l'oropharynx. Thèse d'exercice : Pharmacie : Grenoble : 2011 ; N° : non non précisé.
- [6] **Syrjanen K., Syrjanen S., Lamberg M., Pyrhonen S. et Nuutinen J.** Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. Int J Oral Surg. 1983, 12:418-24.
- [7] **MONATTE, Caroline.** Rôle du papillomavirus humain (HPV) dans le développement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Thèse d'exercice : Odontologie : Clermont-Ferrand : 2011 ; 9.
- [8] **Syrjänen S. Human** papillomavirus infections and oral tumors. Med Microbiol Immunol. 2003; 192: 123-8

- [9] **Gillison ML, Wayne M, Rondolp B, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al.** Evidence for causal association between human papillomavirus and subset of head and Neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 709-20.
- [10] **Miller CS, Johnstone BM.** Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91: 622-35.
- [11] **Hill, C. and F. Doyon.** La fréquence des cancers en France: quoi de neuf depuis l'année dernière. *Bull Cancer.* 2004 : 91 : 9-14
- [12] **Miller CS, White DK.** Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma : a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*1996; 82(1): 57-68.
- [13] **Surgerman PB, Shillitoe EJ.** The high risk human papillomaviruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. *Oral dis.* 1997; 3(3): 130-47.
- [14] **Balaram P, Nalinakumari KR, Abraham E, Balan A, Hareendran NK, Bernard HU, Chan SY.** Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers-high prevalence and multiplicity of infections. *Int J cancer.* 1995: 61(4): 450-4.
- [15] **Miller CS, Zeuss MS, White DK.** Detection of HPV DNA in oral carcinoma using polymerase chaine reaction together with insitu hybridation. *Oral surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 77 (5): 480-6

- [16] **Ostwald C, Müller P, Barten M, Rustatz K, Sonnenburg M, Milde-langosch K, LÖning T.** humain papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23(5): 220-5
- [17] **Perrons C, Brink N, Jala H, Watts P, Jelley R.** the impact of high risk human papillomavirus testing in an inner London coloscopy clinic. *J Med Virol.* 2005; 76(4): 576-82
- [18] **Mirghani H., Amen F., Moreau F., Guigay J., Ferchiou M., Melkane A.E. et al.** Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: What the clinician should know. Elsevier 2013; *Oral Oncology* 50 (2014) 1–9
- [19] **Bouvard V, Baan R Straif K, et al.** WHO international agency for research on cancer monograph working group a review of human carcinogens – part B: biological agents.. *Lancet Oncol* 2009;10:321–2.
- [20] **LE BRAS, Grégoire.** Etude du rôle des Papillomavirus Humains (HPV) dans la régulation du phénotype invasif des cellules tumorales. Doctorat : Biologie cellulaire : Reims (année et N° non spécifiés)
- [21] **Beby-Defaux A., Dufour X., Agius G.** Infections à papillomavirus humains des voies aéro-digestives supérieures. *Rev Fr Lab* 2011 ; 434: 65-75.
- [22] **Emile R.** cancers de l’oropharynx. Disponible à partir de l’URL : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/orl/pharynglaryng/145d/leconimprim.pdf>
- [23] **GUILLET, Julie.** Carcinomes épidermoïdes liés aux papillomavirus humains : transmission avec cancérogenèse des muqueuses orales et génitales. Thèse d’exercice: Chirurgie dentaire :Nancy : 2010 ; 3490.

- [24] **Papillomavirus Humains.** Disponible à partir de l'URL :
http://fr.wikipedia.org/wiki/Papillomavirus_humain
- [25] **CHERRAT, Zineb.** La prévention du cancer du col utérin par la vaccination anti-HPV. Thèse d'exercice : médecine : Casablanca : 2013 ; 14.
- [26] **Segondya Michel** Classification des papillomavirus (HPV). Revue Francophone des Laboratoires - Septembre-Octobre 2008 ; N°405.
- [27] **BOUSHAB, Hamza.** Place de la vaccination anti-papillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse d'exercice : médecine : Casablanca 2013 ; 161.
- [28] **Alain S, Hantz S, Denis F.** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Mt pédiatrie, vol 13, n° 1, janvier-février 2010, P.5-19.
- [29] **Alain S., Hantz S., Denis F.** Papillomavirus : Les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2010 ; 13 (1), 5-19.
- [30] **Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al.** Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. The first evidence of population efficacy of HPV vaccination, showing a reduction in high grade cervical disease. Lancet. 2011;377:2085–92.
- [31] **De Villiers EM.** Taxonomic classification of papillomaviruses. Papillomavirus Rep 2001;12:57–63.
- [32] **Monsonogo J.** Infections à papillomavirus, état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris : Springer-Verlag ; 2006.
- [33] **De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T., Bernard H.U., zur Hausen H.,** Classification of papillomaviruses, Virology 324 (2004) 17-27.

- [34] **Muñoz N., Castellsagué X., Berrington de Gonzalez A., Gissmann L.** HPV in the etiology of human cancer, *Vaccine*2006 ; 24. Suppl.3 :1-10.
- [35] **Muñoz N., Bosch X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J.F, Meijer C.J.L.M.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 518-527.
- [36] **Howley PM, Lowy DR** (2001) Papillomviruses and their replication. In *Fields Virology*, Knipe DM, Howly PM et al. (eds), 2: 2197-330, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- [37] **Munger K, Baldwin A, Edwards KM et al.** (2004) Mechanisms of human papillomavirus induced oncogenesis. *J. Virol* 78: 11451-60.
- [38] **Frazer I. H.** Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2004, 4:46-54.
- [39] **Dufour X., Bedy-Defaux A., Agius G., Iacau St guily J.** HPV et cancer ORL. Elsevier 2012. *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale* 129 (1) : 32-8.
- [40] **Bedy-Defaux A, Dichamp I, Agius G.** Papillomavirus humains. In: EMC, *Biologie Clinique*. Paris: Elsevier Masson SAS; 2008[p. 90-55-0070].
- [41] **Louie K., Didelot M.N., Damay A., Nagot N., Mayaud P., Segondy M.** Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques. *Rev Fr Lab* 2008 ; N°405 : 27-34.
- [42] **Palefsky JM.** HPV infection in men. *Dis Markers* 2007 ; 23 : 261-72.

- [43] **Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR.** Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 1044-57.
- [44] **Manhart LE, Koutsky LA.** Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A metaanalysis. *Sex Transm Dis* 2002 ; 29 : 725-35.
- [45] **Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL.** Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3) : S3/26-34.
- [46] **Mant C, Kell B, Rice P, Best JM, Bible JM, Cason J.** Buccal exposure to human papillomavirus type 16 is a common yet transitory event of childhood. *J Med Virol* 2003 ; 71 : 593-8.
- [47] **Cason J, Mant CA.** High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol* 2005 ; 32 (Suppl 1) : S52-58.
- [48] **Syrjanen S.** Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005 ; 32 (Suppl 1) : S59-66.
- [49] **Psyrri A, DiMaio D.** Human papillomavirus in cervical and headand- neck cancer. *Oncology* 2008 ; 5 : 24-31.
- [50] **Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al.** Human papillomavirus and oral cancer: the international agency for research on cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1772-83.
- [51] **Beby-Defaux A.** HPV et cancers ORL. *OptionBio* 2013 ; n° 488, 15-16.

- [52] **Castellsagué X.** Natural history of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2008 ; 110 : 4-7.
- [53] **Portugal LG, Goldenberg JD, Wenig BL, Posner M, Liu M, Kelsey KT.** Human papillomavirus expression and p53 gene mutations in squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 123 : 1230-4.
- [54] **Ringstöm E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT.** Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 3187-92.
- [55] **Li W, Thompson CH, Cossart YE.** The expression of key cell cycle markers and presence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck* 2004 ; 26 : 1-9.
- [56] **Kjaer SK, Chackerian B, Van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al.** HR-HPV is sexually transmitted: evidence for a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 101-6.
- [57] **Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S.** Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 467-75.
- [58] **Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al.** Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004 ; 111 : 278-85.
- [59] **Chung CH, Gillison M.** Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6758-62.

- [60] **McLaughlin-Drubin ME, Münger K.** Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res* 2009;143(2):195-208.
- [61] **Begum S, Cao D, Gillison M, et al.** Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5694-9.
- [62] **Kim SH, Koo BS, Kang S, et al.** HPV integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation. *Int J Cancer* 2007;120(7):1418-25.
- [63] **Doorbar J.** The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005 ; 32 : 7-15.
- [64] **Vourexakis Z., Dulguerov P.** Les cancers ORL HPV positifs. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 1919- 1922
- [65] **Ragin CC, Modugno F, Gollin SM.** The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res* 2007 ; 86 : 104-14.
- [66] **Spanos WC, Geiger J, Anderson ME, et al.** Deletion of the PDZ motif of HPV16 E6 preventing immortalization and anchorage-independent growth in human tonsil epithelial cells. *Head Neck* 2008;30(2):139- 47.
- [67] **Chen RW, Aalto Y, Teesalu, et al.** Establishment and characterization of human papillomavirus type 16 DNA immortalised human tonsillar epithelial cell lines. *Eur J Cancer* 2003;39(5):698-707.
- [68] **Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrrri A.** E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):412-23.

- [69] **Polanska H., Raudenska M., Gumulec J., Sztalmachova M., Vojtech A., Kizek R. et al.** Clinical significance of head and neck squamous cell cancer biomarkers. Elsevier 2013; Oral Oncology 50 (2014) 168-177.
- [70] **S. Guihard, A.-C. Jung, G. Noël.** Carcinomes épidermoïdes oropharyngés liés à l'infection par les papillomavirus humains de haut risque oncogénique : aspects cliniques, biologiques et perspectives thérapeutiques. Elsevier 2012 ; Cancer/Radiothérapie 16 : 34-43
- [71] **Nguyen CL, Münger K.** Direct association of the HPV16 E7 oncoprotein with cyclin A/CDK2 and cyclin E/CDK2 complexes. Virology 2008 ; 380 : 21-5.
- [72] **Munger K., Baldwin A., Edwards K. M., Hayakawa H., Nguyen C. L., Owens M., et al.** Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol. 2004, 78:11451-60.
- [73] **Wilting SM, Smeets SJ, Snijders PJ, et al.** Genomic profiling identifies common HPV-associated chromosomal alterations in squamous cell carcinomas of cervix and head and neck. BMC Med Genomics 2009;1:32.
- [74] **Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, et al.** Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. Oncogene 2006;25:2558—64.
- [75] **Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, et al.** Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. Oncogene 2006;25(17):2558-64.

- [76] **Wilting SM, Smeets SJ, Snijders PJ, et al.** Genomic profiling identifies common HPV-associated chromosomal alterations in squamous cell carcinomas of cervix and head and neck. *BMC Med Genomics* 2009;1(2):32.
- [77] **Pyeon D, Newton MA, Lambert PF, et al.** Fundamental differences in cell cycle deregulation in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head/neck and cervical cancers. *Cancer Res* 2007;67(10):4605-19.
- [78] **Pyeon D, Newton MA, Lambert PF, et al.** Fundamental differences in cell cycle deregulation in human papillomaviruspositive and human papillomavirus-negative head/neck and cervical cancers. *Cancer Res* 2007;67:4605—19.
- [79] **Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH.** The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11:9—22.
- [80] **Tumeurs malignes de l'oropharynx.** Disponible à partir de l'URL : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module15/145%20-%201%20Tumeurs%20Oropharynx.pdf>
- [81] **Pytynia K.B., Dahlstrom K.R., Sturgis E.M.** Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. Elsevier 2014. *Oral oncologie* 50: 380- 386.
- [82] **Ragin CC, Taioli E.** Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1813–20
- [83] **Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS.** Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010; 2:15.

- [84] **HAS**, Institut National du Cancer. GUIDE – AFFECTION LONGUE DUREE : Cancer des voies aérodigestives supérieures. Novembre 2009
- [85] **Emile R.** cancers de l’oropharynx. Disponible à partir de l’URL : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/orl/pharynglaryng/145d/leconimprim.pdf>
- [86] **Hans S., Brasnu D.** Cancers ORL : conduite à tenir et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0470, 2010.
- [87] **O’Sullivan B, Huang SH, Perez-Ordóñez B, et al.** Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation. *Radiother Oncol* 2012;103:49–56.
- [88] **Corey AS, Hudgins PA.** Radiographic imaging of human papillomavirus related carcinomas of the oropharynx. *Head Neck Pathol* 2012;6(Suppl 1): S25–40.
- [89] **O. Laccourreye**, Polycopies des cours d’ORL (Faculté de médecine d’Angers). Disponible à partir de l’URL : http://www.orl-chu-angers.fr/media/polyexterne__039130400_0808_22062012.pdf
- [90] Tumeurs malignes de l’oropharynx. Disponible à partir de l’URL : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module15/145%20-%201%20Tumeurs%20Oropharynx.pdf>
- [91] Miroir de Clar. Disponible à partir de l’URL : <http://www.azurmedical.fr/professionnels/particuliers/produits,thermometres,miroir-de-clar,369>

- [92] **Huguet F.** Cancers ORL, HPV et radiothérapie. Disponible à partir de l'URL : http://www.eurocancer.com/Media/slides/2013/13_20130626_0900_Salle_342B_HUGUET_Florence_163/HUGUET_Florence_20130626_0900_Salle_342B.pdf
- [93] **Douvier S. , Dalaca S.** Infections à papillomavirus Human papillomavirus. EMC-Maladies Infectieuses 2004 ;1 235–261
- [94] **Monsonogo Joseph Test HPV** et dépistage du cancer du col utérin. Preuves, résistances et pratiques nouvelles Editorial Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2012 ; 40 : 269–272
- [95] L'amplification de fragment d'ADN in vitro : La PCR. Disponible à partir de l'URL : <http://www.gnis-pedagogie.org/biotechnologie-biologie-amplification-fragment-adn.html>
- [96] **Wiest T, Schwarz E, Enders C, Flechtenmacher C, Bosch FX.** Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene* 2002;21:1510–7.
- [97] **Morris Smith EM, Wang D, Rubenstein LM, WA, Turek LP, Haugen TH.** Association between p53 and human papillomavirus in head and neck cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:421–7.
- [98] **Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, et al.** Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. *Oncogene* 2006;25:2558–64.

- [99] **Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, et al.** Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:998–1006.
- [100] **Slebos RJ, Yi Y, Ely K, et al.** Gene expression differences associated with human papillomavirus status in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:701–9.
- [101] **Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, et al.** Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *J Pathol* 2007;213:283–93.
- [102] **Jung AC, Briolat J, Millon R, et al.** Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010;126:1882–94.
- [103] **Huang CC, Qiu JT, Kashima ML, Kurman RJ, Wu TC.** Generation of type-specific probes for the detection of single-copy human papillomavirus by a novel in situ hybridization method. *Mod Pathol* 1998;11:971–7.
- [104] **Westra WH.** Detection of human papillomavirus in clinical samples. *Otolaryngol Clin North Am* 2012 Aug;45:765–77.
- [105] **Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, et al.** Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. *J Clin Pathol* 2011;64:308–12.
- [106] **Schweizer J, Lu PS, Mahoney CW, et al.** Feasibility study of a human papillomavirus E6 oncoprotein test for diagnosis of cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2010;48:4646–8.

- [107] **Immunohistochimie.** Disponible à partir de l'URL : <http://supportrevisions.e-monsite.com/medias/files/immunohistochimie-fiches.pdf>
- [108] **Broglie M.A., stöckli S.J.** rôle du papillomavirus humain dans le cancer de l'oropharynx, épidémiologie et répercussions cliniques. *Forum Med Suisse* 2012; 12(1–2): 15–17
- [109] **Smith E. M., Ritchie J. M., Pawlita M., Rubenstein L. M., Haugen T. H., Turek L. P., et al.** Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2007, 120:825-32.
- [110] **Herrero R., Castellsague X., Pawlita M., Lissowska J., Kee F., Balaram P., et al.** Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003, 95:1772-83.
- [111] **Cancers de l'oropharynx.** Disponible à partir de l'URL : http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohlim/espace-professionnels-de-sante/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-tete-cou/cancer_oropharynx
- [112] **Prise en charge des carcinomes de l'oropharynx.** Disponible à partir de l'URL : <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/referentiels/tete-et-cou/Ref-Oropharynx-0809.pdf>
- [113] **Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al.** Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24—35.
- [114] **Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al.** Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22:1071—7.

- [115] **Fakhry C, Westra WH, Li S, et al.** Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261—9.
- [116] **Ritta M, De Andrea M, Mondini M, et al.** Cell cycle and viral and immunologic profiles of head and neck squamous cell carcinoma as predictable variables of tumor progression. *Head Neck* 2009;31:318—27.
- [117] **Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al.** High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5630—6.
- [118] **Ringstöm E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kesley KT.** Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 3187-92.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 164

سنة: 2014

إشراك فيروس الورم الحليمي البشري في سرطانات المسالك التنفسية المضمية العلوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : إنصاف بنيس

المزودة في 21 غشت 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس الورم الحليمي البشري – السرطان – البلعوم – التلقيح.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيد: محمد أنس بن بوزيد

أستاذ مبرز في طب الأنف، الأذن والحنجرة

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية