

Les papillomavirus humains : un autre facteur de risque des carcinomes des voies aérodigestives supérieures

Human papilloma viruses: other risk factor of head and neck carcinoma

G. Woto-Gaye · M.K. M'Farrej · K. Doh · I. Thiam · S. Touré · R. Diop · C. Dial

Reçu le 7 janvier 2016 ; accepté le 7 avril 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS) occupent la sixième place du cancer le plus fréquent à travers le monde. À côté de l'intoxication alcoolotabagique, d'autres facteurs de risque (FDR) sont suspectés, dont les papillomavirus humains (HPV). L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des HPV et les particularités histopathologiques des carcinomes des VADS HPV+ au Sénégal. Il s'agissait d'une étude préliminaire prospective et multicentrique réalisée sur 18 mois de 2012 à 2014. Les cas de carcinomes des VADS confirmés histologiquement au Sénégal ont été ensuite envoyés au service de biopathologie de l'Institut Curie de Paris pour la recherche d'HPV. Sur 90 cas inclus, la technique de PCR a été concluante dans 54 cas (60 %). Les HPV ont été retrouvés dans sept cas distincts, soit une prévalence de 13 %. Les HPV étaient associés à cinq cas de carcinomes hypopharyngés et à deux cas de carcinomes de la cavité orale. Les patients ayant des carcinomes des VADS HPV+ avaient un âge médian de 42 ans contre 49 ans pour les patients HPV-. Trois patients (42,8 %) ayant des carcinomes HPV+ étaient des fumeurs. Parmi les 47 patients HPV-, 40 patients (87,1 %) avaient une intoxication alcoolique et/ou tabagique. La notion de sexe oral était réfutée par tous nos patients. Le carcinome épidermoïde était l'unique type histologique retrouvé. Les carcinomes HPV+ ne présentaient aucun aspect histologique spécifique. Les HPV représentent un autre FDR certain des carcinomes des VADS au Sénégal.

L'impact majeur de la prise en charge thérapeutique et du pronostic des cancers induits par les HPV nécessite la recherche systématique du virus par la technique de PCR.

Mots clés Papillomavirus humains · Carcinome · Voies aérodigestives supérieures · PCR · Sénégal · Afrique intertropicale

Abstract Head and neck carcinoma (HNC) occupy the sixth place as the most frequent type of cancer worldwide. Next to alcohol and tobacco intoxication, other risk factors (RF) are suspected, including the human papilloma viruses (HPVs). The aim of this study was to highlight the prevalence of HPVs and histo-epidemiological characteristics of HNC HPV+ in Senegal. This is a prospective, multicenter preliminary study of 18 months (January 1, 2012–June 30, 2014). The cases of HNC histologically confirmed in Senegal were then sent to the bio-pathology department of the Curie Institute in Paris to search HPVs. In the 90 included cases, the PCR technique was successful in 54 cases (60%). HPVs were found in seven cases, that is, a prevalence of 13%. HPVs were associated with 5 cases of hypopharyngeal carcinoma and 2 cases of carcinoma of the oral cavity. Patients with HNC HPV+ had a median age of 42 years against 49 years for HPV- patients. Three patients (42.8%) with HPV+ carcinomas were smokers. Of the 47 HPV- patients, 40 patients (87.1%) had alcohol intoxication and/or smoking. The concept of oral sex was refuted by all our patients. Squamous cell carcinoma was the only histological type found. HPV+ cell carcinoma showed no specific histological appearance. HPVs are another certain RF of HNC in Senegal. The major therapeutic and prognostic impact of HPV-induced cancers requires the systematic search of the viruses by the PCR technique.

G. Woto-Gaye · M.K. M'Farrej · K. Doh (✉) · I. Thiam
Hôpital Aristide-Le-Dantec, pavillon Bichat, avenue Pasteur,
BP 3001 Dakar, Sénégal
e-mail : kwame.doh@ucad.edu.sn

S. Touré · R. Diop
Service de stomatologie, d'odontologie et de chirurgie
maxillofaciale, Dakar, Sénégal

C. Dial
Hôpital Général de Grand Yoff, BP 3270 Grand Yoff, Dakar,
Sénégal

Keywords Human papilloma virus · Carcinoma · Head and neck · PCR · Senegal · Sub-Saharan Africa

Introduction

Les carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont développés aux dépens de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, des fosses nasales et des sinus paranasaux. Ils représentent près de 600 000 nouveaux cas par an dans le monde [5]. De par sa sixième place mondiale parmi les cancers, par ordre de fréquence, ils constituent un problème majeur de santé publique [5]. Au Maroc, 35 000 nouveaux cas sont décrits par an [3]. L'intoxication alcoolotabagique représente le facteur de risque (FDR) le plus connu et le plus avéré [3,6]. De plus en plus de carcinomes des VADS sont retrouvés chez des patients non alcoolotabagiques, orientant vers l'existence certaine d'autres FDR [3,9]. En 1983, Syrjänen et al. étaient les premiers à suggérer un possible rôle des papillomavirus humains (*human papilloma virus* [HPV]) dans la genèse d'un certain nombre de carcinomes de la cavité orale [12]. Cette hypothèse a été corroborée par d'autres études menées essentiellement chez la race blanche [4,9]. Les carcinomes associés aux HPV présentent une meilleure réponse thérapeutique et un bien meilleur pronostic que les autres carcinomes des VADS [4]. Une prise en charge thérapeutique spécifique de ces cancers viro-induits est recommandée par certains auteurs [4].

L'objectif de cette étude préliminaire était de déterminer, sur 90 cas de carcinome des VADS au Sénégal, la prévalence de l'infestation à l'HPV d'une part et, d'autre part, les particularités épidémiologiques et histologiques des carcinomes des VADS HPV+ chez des Sénégalais de race noire.

Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude préliminaire prospective et multicentrique réalisée sur 18 mois (1^{er} janvier 2012–30 juin 2014). Tous les cas de carcinomes des VADS confirmés histologiquement au cours de cette période dans les laboratoires publics d'anatomie et de cytologie pathologiques du Sénégal étaient colligés. Le matériel d'étude était des fragments biopsiques fixés au formol 10 % dans tous les cas. Les blocs de paraffine étaient ensuite envoyés au service de biopathologie de l'Institut Curie de Paris pour la recherche d'HPV. L'extraction de l'ADN des blocs déparaffinés était faite par le kit NucleoSpin[®] Tissue. L'ADN extrait était conservé à une température de -20 °C. La recherche génomique des HPV sur l'ADN était faite par la technique de PCR « consensus » avec les amorces « GP5+/GP6+ » et de PCR « spécifique » pour les HPV 6, 11, 16, 18, 33 et 45.

Le logiciel SPSS version 16.0 sous Windows a été utilisé pour la saisie et l'exploitation des données. Le test *t* de Student a été utilisé selon une loi normale centrée et réduite avec un seuil significatif de 0,05 pour la compa-

raison des moyennes. Le test statistique de Chi² a été utilisé pour la comparaison des valeurs qualitatives avec un seuil de significativité de 5 %.

Résultats

Au cours de la période d'étude, 90 cas de carcinome des VADS ont été recensés. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 47,7 ans avec des extrêmes de 15 et 85 ans. La prédominance du genre était discrètement masculine avec un sex-ratio de 1,1.

Les différentes localisations des carcinomes sont résumées dans le Tableau 1.

La technique de PCR a été non contributive dans 36 cas, la présence de l'HPV ne pouvant donc être ni confirmée ni infirmée.

La technique de PCR a été concluante dans 54 cas. Les HPV ont été retrouvés dans sept cas distincts, soit une prévalence de 13 %. Le HPV 16 a été retrouvé dans cinq cas (71,4 %), tous de localisation hypopharyngée. Le HPV 33 était retrouvé dans un cas (1,3 %), et le génotype de l'HPV n'était pas identifié dans un cas. Les HPV étaient associés à cinq cas de carcinomes hypopharyngés et à deux cas de carcinome de la cavité orale (Tableau 1). La prévalence des HPV dans les carcinomes de l'hypopharynx était de 19,2 % (5/26) et de 8,7 % (2/23) dans les carcinomes de la cavité orale.

Les patients ayant des carcinomes des VADS HPV+ avaient un âge compris entre 35 et 66 ans, avec une médiane de 42 ans. Les patients HPV- avaient une médiane d'âge de 49 ans avec des extrêmes de 15 et 85 ans. Le test de Student a montré une différence statistiquement significative entre ces deux médianes ($p < 0,03$). Les patients ayant un carcinome des VADS HPV+ étaient donc plus jeunes que les patients HPV- dans cette série.

Tableau 1 Récapitulatif des cas en fonction du siège et du statut HPV / *Summary of cases according to the location and HPV status.*

	Nbre de cas HPV+ (%)	Nbre de cas HPV- (%)	Nbre de cas total (%)
Hypopharynx	5 (71,5)	21 (44,7)	38 (42,2)
Cavité orale	2 (28,5)	21 (44,7)	38 (42,2)
Oropharynx	0	2 (4,2)	9 (10)
Nasopharynx	0	1 (2,2)	3 (3,3)
Larynx	0	2 (4,2)	2 (2,3)
Total	7 (100)	47 (100)	90 (100)

Dans 36 cas, la technique de PCR était non contributive.

La prédominance masculine était nette dans le groupe des patients HPV+ (sex-ratio = 2,5), alors qu'elle était discrète dans le groupe des patients HPV- (sex-ratio = 1,1).

Trois patients (42,8 %) ayant des carcinomes HPV+ étaient des fumeurs. Les quatre autres patients (2H et 2F) n'étaient pas fumeurs. Aucune notion d'intoxication éthylique n'était présente dans ce groupe de patients.

Parmi les 47 patients HPV-, 34 patients (72,3 %) avaient une intoxication alcoolotabagique, six une intoxication tabagique unique et sept patients n'étaient ni fumeurs ni buveurs.

La notion de sexe oral a été réfutée par la totalité de l'échantillon.

Sur le plan histologique, tous les cas étaient des carcinomes épidermoïdes « conventionnels » (Fig. 1). Les carcinomes HPV+ étaient bien différenciés dans 85,7 % (6/7) et les carcinomes HPV- dans 55,3 % des cas (26/47) (Fig. 2). Il n'existait aucune différence statistique entre le degré de différenciation du carcinome et le statut HPV ($p > 0,08$). Les carcinomes HPV+ étaient franchement kératinisant dans 57,1 % (4/7) contre 78,7 % des cas (37/47) pour les carcinomes HPV- (Fig. 2). Ces prévalences comparées selon une loi normale centrée et réduite ne montrent aucune différence statistiquement significative ($p > 0,05$).

Discussion

Cette série est une étude originale, la première en Afrique de l'Ouest et la seule portant sur des personnes de race noire, sénégalaises. La grande proportion des cas où la PCR n'était pas contributive (40 %) avait pour corollaire une réduction de la taille de notre échantillon. Dans cette étude, la recherche de l'ARNm des oncogènes viraux ou du p16 n'était pas faite pour prouver l'oncogénicité du virus. Cependant, cette étude a le mérite de montrer qu'à côté des FDR classiques comme l'intoxication alcoolotabagique, l'infection par les HPV est présente dans les carcinomes des VADS chez le sujet africain de race noire.

La prévalence des HPV (13 %) retrouvée dans notre série est inférieure à celle rapportée par Smith et al. (27,8 %) et Heath et al. (30 %) respectivement aux États-Unis et en Angleterre chez les sujets européens de race blanche [7,11]. Elle est cependant supérieure à celle décrite dans des études similaires réalisées chez des Afro-américains en 2009 par Settle et al. (3,6 %) et en 2012 par Wang et al. (10,9 %) [10,13]. L'analyse de ces données montre que l'implication de l'HPV dans la genèse des carcinomes des VADS serait inférieure chez les sujets de race noire par rapport aux sujets

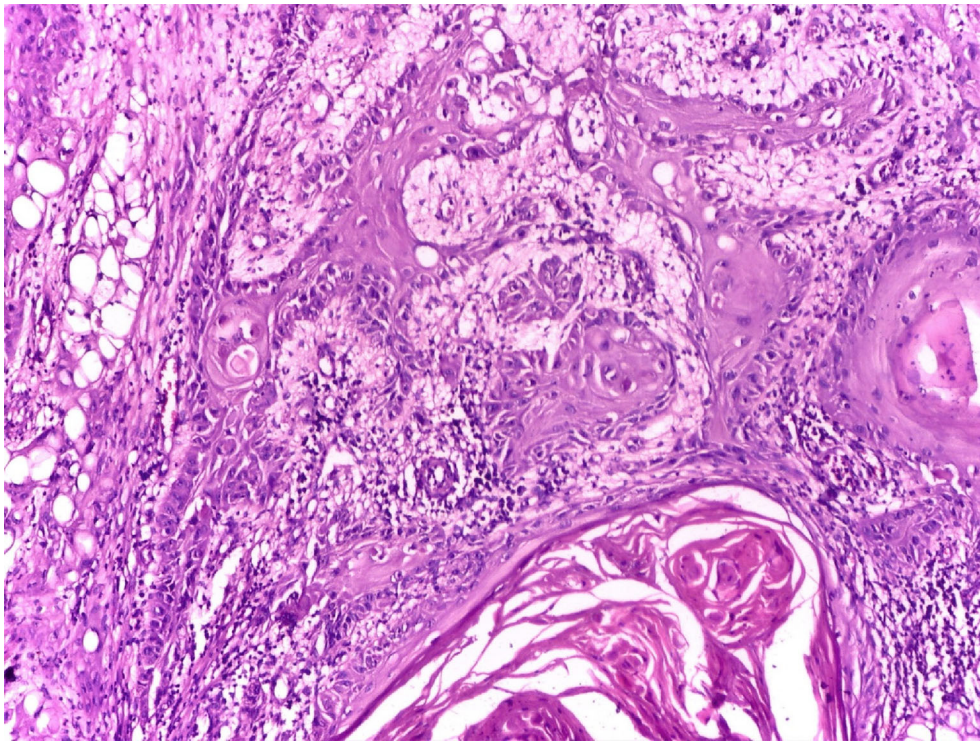


Fig. 1 Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié franchement kératinisant et infiltrant de l'hypopharynx (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine $\times 10$) / *Histological appearance of a frankly invasive and keratinized differentiated squamous cell carcinoma of the hypopharynx (Hematoxylin and eosin staining $\times 10$)*

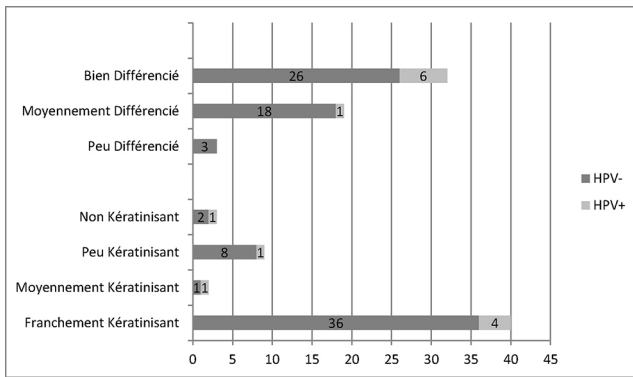


Fig. 2 Récapitulatif des cas de carcinome en fonction du degré de différenciation, de maturation et du statut HPV / *Summary of squamous cell carcinoma cases according to the degree of differentiation, maturation and HPV status*

de race blanche et que ce taux est en augmentation croissante au fil des années chez les premiers.

Les carcinomes des VADS HPV+ surviennent généralement chez des sujets jeunes, volontiers non alcoolotabagiques. Smith et al., Heath et al. et Settle et al. ont rapporté un âge moyen de survenue au cours de la quatrième décennie [7,10,11]. L'intoxication alcoolotabagique ne devrait pas réfuter l'hypothèse d'une probable infestation par le HPV : bien au contraire, des études récentes ont montré que la coexistence de ces deux facteurs augmentait le risque de survenue d'un carcinome des VADS. L'alcool et/ou le tabac agiraient comme un cofacteur viral [6,9].

Bien qu'actuellement, le lien causal entre l'infection HPV et le développement d'un carcinome des VADS soit de plus en plus fermement établi, les modalités de transmission sont sources de controverses. La transmission sexuelle par contact oral ou génital semble être la voie de contamination la plus plausible [8]. Pour des raisons culturelles, religieuses et peut être également par pudeur aussi bien des soignant(e)s que des soigné(e)s, les patients exposaient difficilement leurs pratiques sexuelles. Dans notre série, de telles pratiques sexuelles ont été niées par tous les patients.

Les carcinomes des VADS HPV+ étaient retrouvés au niveau de l'hypopharynx (71,4 %) et au niveau de la cavité orale (28,6 %). Dans la littérature, les carcinomes des VADS HPV induits sont réputés être de localisation oropharyngée, notamment au niveau des amygdales palatines et linguales [7,10,11]. Cette disparité entre nos chiffres et ceux de la littérature serait due à la faible représentation des carcinomes oropharyngés dans les échantillons examinés. En effet, dans notre série, sur les 54 cas où la PCR était concluante, les carcinomes oropharyngés ne représentaient que 3,7 % (n = 2) contre 48,1 % (n = 26) pour les carcinomes hypopharyngés.

Les carcinomes des VADS HPV+ retrouvés dans notre série ne présentaient aucun aspect histologique particulier. À la lumière de la littérature, ces carcinomes présentent dans 50 à 80 % des cas une mauvaise différenciation, un aspect basaloïde, une kératinisation faible ou absente [1,2]. La clé du diagnostic d'un carcinome HPV+ réside donc dans une analyse biomoléculaire.

Conclusion

Les HPV représentent un FDR certain des carcinomes des VADS. La prévalence des carcinomes HPV induits est moindre chez les sujets de race noire que chez ceux de race blanche, mais néanmoins en augmentation croissante. Les patients sont relativement jeunes, volontiers non alcoolotabagiques. Les aspects histologiques des carcinomes HPV+ étaient non spécifiques. L'impact thérapeutique et pronostique majeurs des cancers HPV induits au niveau des VADS nécessitent la recherche systématique du virus par technique de PCR.

Remerciements Nous témoignons notre gratitude au Dr Xavier Sastre-Garau du service de biopathologie de l'Institut Curie de Paris pour sa contribution gracieuse à l'élaboration de ce travail de recherche.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Bishop JA (2015) Histopathology of human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma: a review of classic and variant forms. *Diagn Histopathol* 21:70–6
- Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, et al (2009) HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head Neck Pathol* 3:186–94
- El Bousaadani A, Taali L, Eljhd L, et al (2015) Épidémiologie et incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures à la grande région de Casablanca au Maroc au cours de l'année 2014. *J Afr* 7:202–5
- Fakhry C, Westra WH, Li S, et al (2008) Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100:261–9
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893–917
- Hans S, Bouccara D, Brasnu D (2009) Évolution des facteurs de risque des cancers des voies aérodigestives : analyse des données récentes de la littérature. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 126:29–34
- Heath S, Willis V, Allan K, et al (2012) Clinically significant human papilloma virus in squamous cell carcinoma of

- the head and neck in UK practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:e18–e23
8. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al (2010) Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 39:166–81
 9. Neufcoeur PE, Arafa M, Delvenne P, Saussez S (2009) Implication des papillomavirus humains dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Bull Cancer* 96:941–50
 10. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, et al (2009) Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)* 2:776–81
 11. Smith EM, Rubenstein LM, Hoffman H, et al (2010) Human papillomavirus, p16 and p53 expression associated with survival of head and neck cancer. *Infect Agent Cancer* 5:4
 12. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, et al (1983) Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 12:418–24
 13. Wang XI, Thomas J, Zhang S (2012) Changing trends in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 16:7–12