

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université De Tlemcen  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers

**Département de Biologie**

**MEMOIRE**

Présenté par

**BENCHEKKOUR CHAIMA et SLIMANI CHERIFA**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

**En BIOLOGIE**

**Option : Microbiologie Fondamentale**

**Thème**

**Etude de l'impact de la coinfection par le papillomavirus  
humain et l'Epstein Barr virus dans les cancers des voies  
aérodigestives supérieures**

Soutenu le 10/07/2021 devant le jury composé de :

Présidente	Hassaine H.	Professeur	Université Tlemcen
Promotrice	Boublenza L.	Maître de conférences A	Université Tlemcen
Examinatrice	Berrahoui S.	Maitre assistante A	Université Tlemcen

**Année universitaire 2020/2021**

## DEDICACE

*Je dédie ce mémoire*

*A*

*L'âme de mon cher père **SLIMANIABDERAZZAK** qui nous a quitté cette année, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.*

*Ma chère mère Source de vie, de bonheur, d'amour et d'affection.*

*Mes chères sœurs **NABILA, ILHAM** et **CHAFIKA** et mes chers frères **HAMZA** et **HICHEM, AMINE** qui nous a quitté voilà sept ans, et ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail.*

*Toutes mes amies précieuses, **IMANE** et **RAZIA***

*Je n'oublierai jamais nos moments de joie et folies passés ensemble*

*Merci d'être toujours à mes cotés*

*Merci pour vos conseils et votre soutien durant les moments difficiles*

*Mon binôme **CHAIMA**,*

*Avec toi, nous avons pu surmonter tous les problèmes, merci pour les grands moments que j'ai vécu avec toi, pour tes efforts, je te souhaite une vie heureuse.*

*A tous ceux qui j'aime.*

*Merci !*

**CHERIFA**

## DEDICACE

*A mes chers parents*

***BENCHEKKOUR RABAH BENCHEKOUR FATIMA***

*Qui sont toujours m'encouragé, accompagné tout au long de mon parcours .Ni les mots ni les lignes n'expriment mes remerciements et ma gratitude à vous chers parents, grand merci pour votre patience et vos infinis sacrifices que Dieu vous protège, vous bénisse....*

*A mes chères sœurs ASMA et ROMAÏSSA et ISRAA ALAA*

*Je vous souhaite le bonheur, la réussite et un bon parcours académique ...*

*A mes tantes MALIKA et DJAMILA*

*Merci mes chères tantes pour vos conseils et votre encouragement*

*A mon binôme CHERIJA*

*Je te souhaite une vie heureuse pleine de succès et de joies*

*A Tous ceux que j'aime du fond du mon cœur*

*A Mes amies*

*Merci à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin*

***CHAIMA***

## REMERCIEMENT

Nous remercions tout d'abord, *ALLAH*, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la santé pour réaliser ce modeste travail.

Au début, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à *M<sup>me</sup>. BOUBLENZA Lamia maître de conférences classe A à l'université de Tlemcen*, pour le suivi et les conseils tout au long de la réalisation de ce mémoire, pour la spontanéité et la gentillesse, nous lui adressons notre gratitude.

Nous tenons à remercier tout particulièrement *M<sup>me</sup> HASSAINE Hafida, professeur à l'université de Tlemcen*, d'avoir accepté de présider le jury, soyez assurée de notre grand respect.

Nous adressons les plus vifs remerciements à *M<sup>me</sup> BERRAHOUI Samira maître assistante classe A à l'université de Tlemcen*, d'avoir accepté d'examiner ce travail, soyez sûre de notre profond respect.

Sans oublier de remercier *Mr REBIAHI Sid Ahmed professeur à l'université de Tlemcen* ainsi que tous les professeurs du master microbiologie fondamentale.

## ملخص

تمثل سرطان الجهاز الهوائي-الهضمي العلوي (VADS) معضلة صحية عامة كبرى، حيث تحتل المركز السادس عالمياً من بين تشخيص السرطانات. من أهم مسبباتها التسمم الكحولي أو التبغ أو كلاهما معاً وتليها العدوى الفيروسية، بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) وفيروس إبشتاين بار (EBV) اللذان يرتبطان بظهور هذه السرطانات و تطورها و تعاقبها. كما أنهما يصيبان ويتكاثران في خلايا الجهاز الهضمي العلوي.

الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة تحليلية تستند إلى ثلاث مقالات حول العدوى المشتركة بفيروس الورم الحليمي البشري وفيروس إبشتاين بار على المجموعات السكانية البوسنية السورية والمكسيكية. تم إجراء هذه الدراسة بواسطة التحليلات الجزيئية بتقنية PCR و شرائح ADN و كذلك عن طريق الكيمياء المناعية (IHC).

تمت هذه الدراسة على فئات عمرية مختلفة من 54- 64 سنة، معظمهم ذكورا، حيث جاءت النتائج على النحو التالي: نسبة الإصابة بسرطان تجويف الفم 66.62٪، يليها سرطان الحنجرة الذي يعد ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً و بنسب متقاربة: المجموعات السكانية البوسنية 34.7٪، السورية 31.2٪ والمكسيكية 46.3٪. و وجدوا أن هذه الفيروسات مرتبطة بمرحلة الورم و تقدمه، مما يشير إلى أن فيروسات الأورام هذه قد تتعاون في تطور هذا السرطان.

من الناحية السريرية، تعد هذه السرطانات أكثر حساسية للإشعاع من الأورام المرتبطة بالتبغ والكحول، ومن ثم الاهتمام بإجراء دراسات مماثلة لفهم دور التعاون الموجود بين فيروس الورم الحليمي البشري HPV و إبشتاين بار EBV في تطور سرطانات VADS.

**الكلمات المفتاحية:** فيروس الورم الحليمي البشري، إبشتاين بار، سرطانات الجهاز الهوائي الهضمي العلوي، عدوى.

## RESUME

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent un problème de santé publique. Ils se situent actuellement à la sixième place mondiale parmi les cancers. L'intoxication alcoolique-et/ou tabagique est la première cause connue de cancers des VADS, suivis par les infections virales principalement par le papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR) et l'Epstein Barr virus (EBV) qui sont associés au développement et/ou la progression de ces cancers.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude de synthèse à partir de trois articles sur la coinfection par l'HPV et l'EBV dans les cancers des VADS dans une population bosniaque, syrienne et mexicaine. La détection des virus a été réalisée par des analyses moléculaires par PCR, puce à ADN tissulaires (TMA) ainsi que par l'immunohistochimie (IHC).

La plupart des patients appartenaient à la tranche d'âge de 54- 64 ans et la majorité était de sexe masculin. Avec une fréquence des cancers de la cavité buccale qui ont été détectés dans 66,62%, suivie par cancer de larynx qui est le deuxième cancer des VADS le plus fréquent. Il a été constaté que l'EBV et le HPV sont co-présents dans les cancers des VADS avec des pourcentages rapprochés: population bosniaque 34,7%, population syrienne 31,2%, population mexicaine 46,3%; et est fortement associé à un stade tumoral avancé du cancer, ce qui suggère que ces oncovirus peuvent coopérer dans la progression de ce cancer.

Cliniquement, ces cancers sont plus radiosensibles que les tumeurs associées au tabac et à l'alcool d'où l'intérêt de réaliser des études similaires pour mieux comprendre le rôle de la coopération entre le HPV et l'EBV dans la progression des cancers des VADS.

**Mots clés:** HPV, EBV, Cancer des VADS, Coinfection.

## Abstract

Cancers of the upper aerodigestive tract (UADT) are a public health problem. They are currently the sixth most common cancer worldwide. Alcohol and/or tobacco intoxication is the first known cause of cancers of the upper aerodigestive tract, followed by viral infections, mainly high-risk human papillomavirus (HPV-HR) and Epstein Barr virus (EBV), which are associated with the development and/or progression of these cancers.

The aim of this work is to conduct a review of three articles on HPV and EBV coinfection in VADS cancers in a Bosnian, Syrian and Mexican population. This research was carried out by molecular analysis using PCR, tissue microarray (TMA) and immunohistochemistry (IHC).

Most of the patients were in the age group 52-64 years and the majority were male. With a frequency of oral cavity cancers that were detected in 66.62%, followed by laryngeal cancer which is the second most frequent VADS cancer. It was found that EBV and HPV are co-present in VADS cancers with a close percentage: Bosnian population 34,7%, Syrian population 31,2%, Mexican population 46,3%; and is strongly associated with advanced tumor stage of the cancer, suggesting that these oncoviruses may cooperate in the progression of this cancer.

Clinically, these cancers are more radiosensitive than tumors associated with tobacco and alcohol, hence the interest in conducting similar studies to better understand the role of cooperation between HPV and EBV in the progression of VADS cancers.

**Keywords:** HPV, EBV, VADS cancer, Coinfection.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	I
LISTE DES FIGURES.....	II
LISTE DESTABLEAUX.....	III
Introduction.....	1

### Première partie

#### Chapitre I: Les papillomavirus humains

1. Définition.....	3
2. Classification.....	4
2.1. Selon la séquence génomique.....	4
2.2. Selon le tropisme.....	5
2.3. Selon leur potentiel oncogène.....	5
3. Cycle de réplication.....	5
3.1. L'attachement et la décapsidation.....	6
3.2. La maintenance.....	6
3.3. La prolifération.....	6
3.4. L'amplification.....	6
3.4. L'assemblage et libération.....	7
4. Carcinogenèse.....	7
5. Prévention.....	8
5.1. Vaccination.....	8
5.1.1. Prophylactique.....	8
5.1.2. Thérapeutique.....	8
5.2. Dépistage.....	9
6. Traitements.....	9
7. HPV et cancers.....	10

## Chapitre II: Virus d'Epstein Barr

1. Définition .....	11
2. Classification .....	11
3. Cycle de vie .....	11
3.1. Attachement et pénétration .....	11
3.2. Cycle de latence .....	12
3.3. Cycle réplicatif.....	14
4. Diagnostic .....	15
5. Prévention .....	16
5.1. Prévention par vaccination .....	16
5.2. Prévention par dépistage.....	16
6. EBV et cancer .....	16

## Chapitre III: Les cancers des Voies Aérodigestives Supérieures

1. Les voies aérodigestives supérieures.....	18
1.1. La cavité orale ou cavité buccale .....	18
1.2. Le pharynx ou la gorge.....	18
1.3. Le larynx.....	18
2. Cancers des voies aérodigestives supérieures.....	19
2.1. Cancer de la cavité buccale.....	19
2.2. Cancer du larynx .....	19
2.3. Cancer de pharynx.....	19
3. Facteurs de risque des cancers des VADS.....	20
3.1. Facteurs exogènes .....	20
3.1.1. L'alcool.....	20
3.1.2. Le tabac .....	20
3.2. Les facteurs viraux .....	20

3.3. Facteurs nutritionnels .....	21
3.4. Facteurs environnementaux .....	21
4. Corrélation entre EBV et HBV dans les cancers des VADS .....	21

## Deuxième partie

Méthodologie .....	22
1. Objectif .....	23
2. Méthodologie .....	23
2.1. La collecte des échantillons .....	24
2.2. Extraction d'ADN .....	24
2.3. Détection de l'ADN d'HPV-HR et de l'ADN d'EBV .....	24
2.3.1. PCR conventionnelle .....	25
2.3.2. qPCR en temps réel .....	26
2.3.3. Puce à ADN tissulaires (tissue microarrays TMA) .....	26
2.3.4. Immunohistochimie (IHC) .....	27
2.4. Analyse statistique .....	28
Résultats.....	28
1. Selon l'âge .....	29
2. Selon le sexe .....	29
3. Selon le type de cancer .....	29
4. Selon la présence d'HPV/EBV .....	30
4.1. Chez la population Bosniaque.....	30
4.1.1. HPV-HR.....	30
4.1.2. EBV .....	31
4.1.3. HPV-HR/EBV .....	31
4.2. Chez la population syrienne .....	32
4.2.1. HPV-HR.....	32
4.2.2. EBV .....	32
4.2.3. HPV-HR/EBV .....	33

4.3. Chez la population mexicaine.....	33
4.3.1. HPV.....	33
4.3.2. EBV.....	35
4.3.3. HPV-HR/EBV/ MCPV.....	35
Discussion.....	35
Conclusion.....	38
Références bibliographiques.....	38

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ABC:</b> Abstain, Be faithful, and use Condom.	<b>IHC:</b> Immunohistochimie.
<b>AL:</b> Tampon de lyse.	<b>KS:</b> sarcome de kaposi.
<b>BZLF:</b> BamHI Z fragment leftward open reading fram.	<b>K-SCC:</b> Keratinizing Squamous Cell Carcinoma.
<b>CB :</b> Breast cancer.	<b>L:</b> Late.
<b>CCB :</b> Cancer de la cavité buccale.	<b>LB:</b> lymphocyte B.
<b>CD4:</b> Cluster of Differentiation 4.	<b>LCL:</b> Lymphoblastoid cell lines.
<b>CG:</b> gastric cancer.	<b>LCR:</b> Long Control Region
<b>CIN:</b> Cervical Intra epithelial Neoplasia.	<b>LIEHG:</b> lésions cervicales intra épithéliales de haut grade.
<b>CIRC :</b> Centre international de recherche sur le cancer.	<b>LMP:</b> Late Membran Antigen.
<b>CMV:</b> Cytomégalovirus.	<b>LP:</b> Leader Protein.
<b>Covid-19:</b> corona virus Disease 2019.	<b>LT:</b> Lymphocyte T.
<b>E:</b> Early.	<b>MCPV:</b> Merkel Cell Polyomavirus.
<b>EBER:</b> EBV-Encoded small RNA.	<b>MNI:</b> Mononucléose Infectieuse.
<b>EBNA:</b> Epstein-Barr nuclear antigen.	<b>MST:</b> Maladies Sexuellement Transmissibles.
<b>EBNA-LP:</b> Epstein Barr virus Nuclear Antigen Leader Protein.	<b>MVA:</b> Modified VacciniaVirus Ankara
<b>EBV:</b> Epstien Barr Virus.	<b>NK:</b> Natural killer.
<b>EISH:</b> In situ hybridization of the RNA encoded by Epstein Barr.	<b>NK-SCC:</b> Non Keratinizing Squamous Cell Carcinoma
<b>FFPE:</b> Formalin fixed paraffin embedded.	<b>NPC:</b> Nasopharyngeal carcinoma.
<b>GP:</b> Glycoprotéine.	<b>OMS:</b> Organisation mondiale de la santé.
<b>HBV:</b> Human B Virus.	<b>OriLyt:</b> Lytic origin.
<b>HCV:</b> Human C Virus.	<b>ORL:</b> Otorhinolaryngée.
<b>HHV-4:</b> Human Herpes Virus type 4.	<b>P53:</b> protéine 53.
<b>HHV-8:</b> Human Herpes Virus type 8.	<b>pAE:</b> Early polyadenylation signal.
<b>HIV:</b> Human Immuno deficiency Virus.	<b>pAL:</b> Late polyadenylation signal.
<b>HN:</b> Head and Neck.	<b>PCR:</b> Polymerase Chain Reaction.
<b>HPV:</b> Papillomavirus Humains.	<b>PE:</b> Early Promoter.
<b>HPV-BR:</b> Papillomavirus Humains à Bas Risque.	<b>PEL:</b> Primary effusion lymphoma.
<b>HPV-HR:</b> Papillomavirus Humains à Haut Risque.	<b>pRB:</b> Retinoblastoma protein
<b>HSPG:</b> Heparin Sulfate Proteoglycans.	<b>SCC:</b> Carcinomes Spino Cellulaires.
<b>HSV-1:</b> Herpès Simplex Virus 1.	<b>TCD8:</b> Tcell Cluster of Differentiation 8.
<b>IE:</b> immediate-early.	<b>TMA:</b> Tissue Micro Array.
<b>IGG:</b> Immunoglobulines G.	<b>URR:</b> Upstream regulatory region.
<b>IGM:</b> Immunoglobulines M.	<b>VADS:</b> Voies Aéro-Digestives Supérieures.
	<b>VCA :</b> Viralcapsid antigen.
	<b>VLP:</b> Virus LikeProtein.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Représentation schématique du génome de l'HPV-16 .....	3
<b>Figure 2:</b> Organisation du cycle de vie de l'HPV .....	7
<b>Figure 3:</b> Types d'intégration de l'HPV .....	8
<b>Figure 4:</b> Représentation schématique du l'EBV .....	12
<b>Figure 5:</b> Modèles d'infection latente du virus d'Epstein-Barr pour atteindre la persistance virale .....	14
<b>Figure 6:</b> Cycle de vie de l'EBV .....	15
<b>Figure 7:</b> Vue diagramme des tumeurs malignes causées par une infection à l'EBV	17
<b>Figure 8:</b> Les voies aérodigestives supérieures .....	18

## LISTE DESTABLEAUX

<b>Tableau1:</b> Principales fonctions des protéines virales du HPV. ....	4
<b>Tableau2:</b> Distribution des types d'HPV selon leur tropisme. ....	5
<b>Tableau3:</b> Classification des HPV anogénitaux selon leur potentiel oncogène.....	5
<b>Tableau4:</b> Cancers associés à l'HPV.....	10
<b>Tableau5:</b> Programmes de latence de l'EBV .....	13
<b>Tableau6:</b> Les amorces utilisées . ....	26
<b>Tableau7:</b> les techniques utilisées dans les trois articles. ....	28
<b>Tableau8:</b> Prévalence des types d'HPV-HR en fonction du statut EBV dans les blocs des cancers des VADS (n = 98). ....	32
<b>Tableau9:</b> Détection des HPV à haut risque et des EBV dans les cancers humains des VADS. ....	33
<b>Tableau10:</b> HPV-HR et EBV statut en relation avec le grade de la tumeur dans les échantillons des VADS .....	33
<b>Tableau11:</b> L'infection par différents types d'HPV-HR.....	34

# Introduction

**L**e cancer est un problème de santé publique majeur dans le monde entier. Selon le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), il y a eu environ 18,1 millions de nouveaux cas de cancers et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 dans le monde. L'infection virale cancérigène est l'une des causes de cancer, en particulier dans les pays en développement. Environ 20% de l'ensemble des cancers humains sont attribuables à des virus, les plus importants sont le papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR), le virus d'hépatite B (HBV), le virus d'hépatite C(HCV), l'Epstein Barr(EBV). 38% sont associés à l'HPV et l'EBV parmi tous les cancers associés à des virus [(Mesri et al., 2014) ; (Bray et al., 2018) ; (Ma et al., 2019)].

Le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau de différents sites anatomiques (col de l'utérus, vulve, pénis et voies aérodigestives supérieures,...) est dû à la persistance des HPV-HR; le CIRC classe l'HPV16 comme cause de cancer de la cavité buccale et des amygdales du pharynx et HPV18 comme causes possibles du cancer de la bouche (Rivera, 2015). Ces cancers sont plus fréquents chez les hommes, sans intoxication alcool-tabagique et présente un meilleur pronostic que celui des cancers des VADS non attribuables aux HPV [(Rivera, 2015) ; (Hantz, 2021)].

Les infections à EBV quant à elles ne sont pas très contagieuses. L'EBV est impliqué dans plusieurs malignités lymphoïdes, y compris plusieurs lymphomes des cellules B, T, et NK (Naturel Killer cell) et carcinomes épithéliales, en plus il est considéré comme un facteur de risque de cancer du nasopharynx et de cancer des glandes salivaires [(Hamilton-Dutoit et al., 1991) ; (Chien et al., 2001) ; (Tselis & Jenson, 2006) ; (Mesri et al., 2014)].

Ces deux virus infectent et se répliquent tous deux dans les épithéliums des voies aérodigestives supérieures (VADS), l'HPV infecte les kératinocytes buccaux et leurs sous-types haut risque est associé à un pourcentage croissant de cancers oropharyngés. De même, l'EBV infecte l'épithélium buccal (Lambert et al., 2016).

L'incidence mondiale du cancer des VADS a récemment augmenté pour atteindre ~0,74 million de nouveaux cas par an selon les statistiques sur le cancer en 2015. Les VADS étant le premier site de contact avec les carcinogènes environnementaux, notamment certains produits chimiques, les polluants atmosphériques, ainsi que les

virus oncogènes, l'incidence du cancer des VADS continuera probablement à augmenter au cours de la prochaine décennie (**Lui et al., 2018**).

Des études *in vitro* ont fourni certaines preuves que les coinfections par l'EBV et le HPV peuvent avoir des conséquences sur le cycle de vie de chacun. L'infection par le HPV et l'expression des oncogènes E6 et E7 peuvent induire des changements cellulaires qui favorisent l'établissement de la latence de l'EBV par rapport à la réplication (**Scott & Guidry, 2018**).

C'est dans cet ordre d'idées que s'inscrit ce travail, qui consiste à la recherche de ces deux oncovirus à partir de biopsies de cancers des VADS. Mais en raison des conséquences de la pandémie du **Covid-19**, et en fonction des conditions sanitaires et situations difficiles que le monde et notre pays traversent et sur la base des protocoles sanitaires suivis, nous n'avons pas été en mesure de mener le travail expérimental au niveau des laboratoires universitaires qui étaient fermés en raison de la pandémie.

Dans ce contexte, ce travail consiste à la réalisation d'une synthèse de trois articles portant sur la recherche de HPV et l'EBV dans les cancers des VADS et l'exploration de la coprésence et/ou la coinfection par HPV-HR et de l'EBV et leur association avec le phénotype tumoral dans les échantillons des cancers des VADS.

# Première partie

**Chapitre I:**

**Les papillomavirus**

**humains**

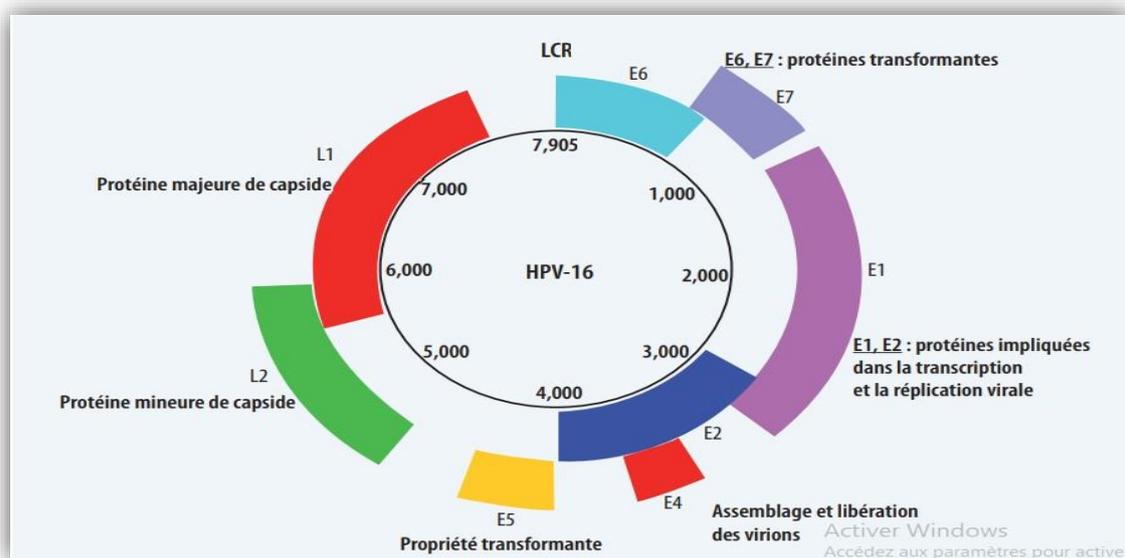
### 1. Définition

Les papillomavirus humains sont des virus de petite taille (50 nm), capsid de symétrie icosaédrique, génome à ADN double brin circulaire de 8kb. Trente à quarante d'entre eux peuvent infecter la zone génitale des hommes et des femmes et sont considérés comme des maladies sexuellement transmissibles (MST) (Parks, 2014).

Comme tous les papillomavirus, les HPV ciblent les épithéliums pavimenteux stratifiés du corps, ce sont des pathogènes cutanéomuqueux. Ils sont en particulier responsables de lésions bénignes ou malignes des muqueuses anogénitales et oropharyngées (Lepiller et al., 2021).

Le génome viral possède :

- une région régulatrice non codante (Long control region ou LCR), impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et dans la réplication de l'ADN viral.
- une région codant les protéines précoces (E pour Early) (E1, E2, E4, E5, E6, E7) et une région codant les protéines tardives (L pour Late) (L1 et L2) qui composent la capsid (figure 1) (Lepiller et al., 2021), avec les fonctions indiquées dans le tableau 1.



**Figure 1:** Représentation schématique du génome de l'HPV-16 (Roncin et al, 2009).

**Tableau 1:** Principales fonctions des protéines virales du HPV (Bonnez, 2019).

<b>protéines précoces (Early proteins)</b>	E1	Réplication de l'ADN viral. Maintien de l'état épisomal. Contrôle de la transcription des gènes.
	E2	Contrôle de la transcription virale et de la réplication de l'ADN. Inhibition d'E6 et E7, et activation d'E2 N-terminal.
	E4	Pas bien définis, mais interagissent avec les filaments intermédiaires cellulaires.
	E5	Renforce les effets des facteurs de croissance. Evasion immunitaire.
	E6	Détruisent p53, une protéine suppresseur de tumeur qui réprime le cycle cellulaire. Inhibe l'apoptose. Contribue à l'évasion immunitaire.
	E7	Inactive la protéine du rétinoblastome pRB, une protéine suppresseur de tumeur qui réprime le cycle cellulaire. Contribue à l'évasion immunitaire.
	<b>Protéines Tardives (Late proteins)</b>	L1
L2		Protéine structurale de la capsid mineure (assemblage du virion et infectivité).

## 2. Classification

Famille des *PAPILLOMAVIRIDAE*, genres *Alphapapillomavirus* à *Pipapillomavirus*, espèce *Human papillomavirus*. Selon leur identité de séquence, les HPV sont classés en 5 genres (désignés par une lettre grecque :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  et  $\nu$ ), en génotypes (en chiffre : HPV6, HPV16, . . .), en sous-types puis en variants. Plus de 200 génotypes d'HPV sont actuellement connus (Lepiller et al., 2021). Les HPV peuvent être classés selon les critères suivants :

### 2.1. Selon la séquence génomique

La comparaison des séquences nucléotidiques du gène de la protéine L1 des différents types d'HPV est la base de la classification en genres, espèces, types et variantes. Une différence de plus de 10% dans la séquence permet de différencier un nouveau génotype d'HPV. Une différence comprise entre 2 et 10% définit

l'appartenance à un sous type et une différence de moins de 2% définit un variant (El-Maazouzi, 2020).

### 2.2. Selon le tropisme

On distingue les HPV à tropisme cutané de ceux à tropisme muqueux. Cependant il existe certains types d'HPV qui peuvent appartenir aux 2 catégories (El-Maazouzi, 2020) (Tableau 2).

**Tableau 2:** Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (Segondy, 2008).

Tropisme	Tropisme
<b>Cutané</b>	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.
<b>Muqueux</b>	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.
<b>Mixte</b>	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94.

### 2.3. Selon leur potentiel oncogène

Les principaux types d'HPV en fonction de leur potentiel oncogène sont présentés dans le tableau suivant: (Tableau 3)

**Tableau 3:** Classification des HPV anogénitaux selon leur potentiel oncogène (Segondy, 2008).

Classification	Types
<b>Haut risque (HR)</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.
<b>Haut risque Probable (pHR)</b>	26, 53, 66, 68, 73, 82.
<b>Bas risque (BR)</b>	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89.

## 3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication virale est étroitement lié au processus de renouvellement cellulaire et à la différenciation cellulaire (Lepiller et al., 2021). Après l'entrée du HPV dans les cellules épithéliales commence le cycle de réplication, qui passe par les étapes suivantes :

### 3.1. L'attachement et la décapsidation

Le HPV peut pénétrer dans l'épithélium par des micro-abrasions. Les protéoglycanes à sulfate d'héparine (HSPG) semblent être le principal récepteur pour la liaison initiale. Lorsque le HPV se lie aux HSPG, la capsid virale subit un changement conformationnel. Le HPV pénètre dans les cellules par un mécanisme d'endocytose qui présente la plupart des similitudes avec la micro pinocytose. La décapsidation se fait juste avant l'entrée de l'ADN viral dans le noyau où la réplication peut débuter (**Graham, 2017**).

### 3.2. La maintenance

Le génome viral est maintenu sous forme d'épisome nucléaire à faible nombre de copies, persistant dans la couche basale pendant des mois, voire des années. Ils présentent une faible activité d'amplification et on compte 100 copies/cellule. Le virus a besoin de l'expression des gènes E1 et E2 pour maintenir un faible nombre de copies du génome. Ces protéines se lient à l'origine virale de la réplication et recrutent les ADN polymérase cellulaires et d'autres protéines nécessaires à la réplication de l'ADN. La phase de maintien de la réplication de l'ADN du HPV se produit en synchronisation avec l'ADN de l'hôte, ce qui assure une répartition égale des épisomes viraux entre les cellules filles [(**Fernandes et al., 2013**) ; (**Burley et al., 2020**) ; (**Doorbar et al., 2020**) ; (**Garbuglia et al., 2020**)].

### 3.3. La prolifération

Dans l'épithélium non infecté, les cellules basales sortent du cycle cellulaire peu après avoir migré dans les couches cellulaires suprabasales et subissent un processus de différenciation terminale (**Doorbar, 2005**). Dans la couche suprabasale, l'expression des gènes E1, E2, E5, E6 et E7 contribue à l'entretien du génome viral et induit la prolifération cellulaire, augmentant ainsi le nombre de cellules infectées par le HPV dans l'épithélium (**Fernandes et al., 2013**).

### 3.4. L'amplification

Lorsque les cellules infectées migrent vers le haut et subissent une différenciation terminale, la phase productive ou tardive du cycle de vie viral commence (**Lambert et al., 2005**). Au fur et à mesure que les cellules positives au HPV se différencient, le promoteur tardif est activé, ce qui entraîne la production des produits du gène tardif (E4, E5, L1, L2), ainsi que des niveaux élevés d'E1 et E2 qui

entraînent l'amplification de haut niveau du génome viral jusqu'à des milliers de copies par cellule. Cela déclenche la phase végétative du cycle de vie du HPV [(Laimins & Hebner, 2006) ; (Moody & Mac, 2020)].

### 3.4. L'assemblage et libération

La fin du cycle de vie viral implique la sortie du cycle cellulaire, les virions s'auto-assemblent, ainsi L1 et L2 s'expriment pour permettre l'encapsidation du génome de l'ADN du HPV. La maturation des particules virales se produit dans les couches supérieures des épithéliums pavimenteux différenciés au stade terminal. Les virus sont libérés dans l'environnement avec les cellules desquamées en l'absence de lyse ou de nécrose, ce qui contribue à la persistance du virus en évitant l'inflammation [(Harden, 2016) ; (Bodily & Laimins, 2011) ; (Doorbar, 2020) ; (Garbuglia et al., 2020)].

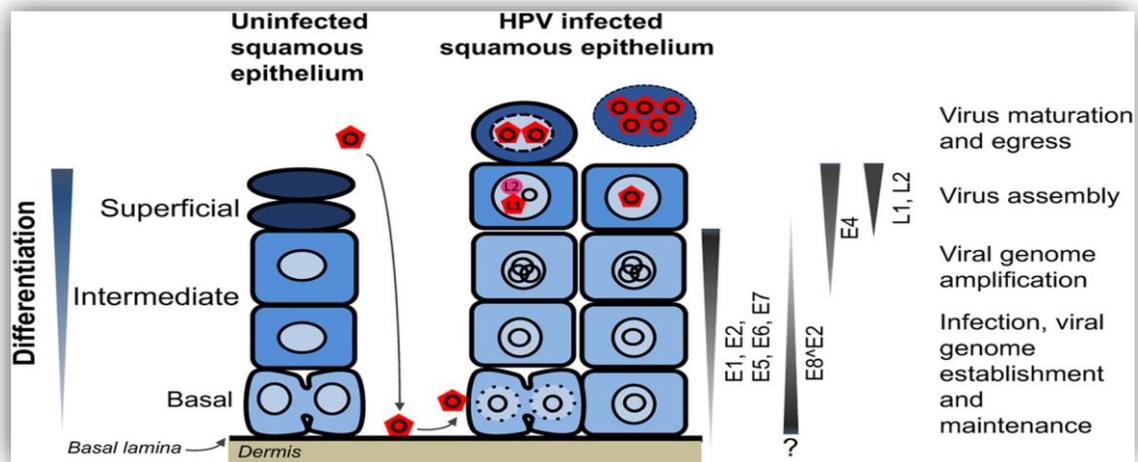
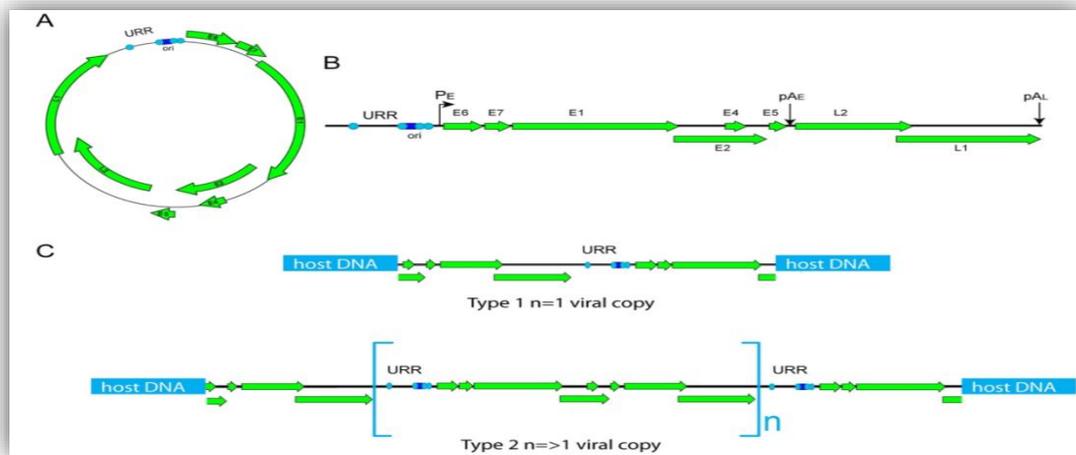


Figure 2: Organisation du cycle de vie de l'HPV (Burley et al., 2020).

## 4. Carcinogénèse

Le mécanisme oncogénique central est soutenu par les protéines virales E6 et E7 et dépend de l'intégration du génome HPV-HR au génome de l'hôte. L'oncoprotéine E6 cible la protéine p53 pour qu'elle soit dégradée par le protéasome, ce qui entraîne une dérégulation de cycle cellulaire et la perte de l'apoptose médiée par la protéine p53 dans les cellules infectées par le HPV. Alors qu'E7 se lie à pRB, l'inactive et favorise sa dégradation. Ainsi, la progression de cycle cellulaire est dérégulé par les protéines E6 et E7 lors de l'infection par le HPV [(Badoual et al., 2013) ; (Lui et al., 2018)]. Ces deux protéines sont responsables de l'immortalisation et de la

transformation des cellules infectées, puis du développement de la tumeur [(Mantovani & Banks, 2001) ; (McLaughlin-Drubin & Münger, 2009)].



**Figure 3:** Types d'intégration de l'HPV (McBride & Warburton, 2017).

## 5. Prévention

### 5.1. Vaccination

#### 5.1.1. Prophylactique

Il s'agit de vaccins contenant des pseudo-particules virales (VLP) obtenues par auto-assemblage de protéines recombinantes de la capside L1 des HPV de différents types. Trois vaccins prophylactiques pour la prévention de l'infection par le HPV sont actuellement disponibles: un vaccin bivalent contre le HPV16 et le HPV18 (Cervarix); un vaccin tétravalent contre les HPV6, 11, 16 et 18 (Gardasil); et un vaccin non avalent contre les HPV6, 11, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (Gardasil 9). Ces trois vaccins préviennent efficacement les infections à HPV causées par les types ciblés en suscitant la production d'anticorps neutralisants qui se lient aux particules virales et bloquent leur entrée dans les cellules de l'hôte. Les vaccins prophylactiques peuvent prévenir les infections par le HPV dans 100% des cas, et les lésions précancéreuses du col de l'utérus (c'est-à-dire les Néoplasie cervicale intra-épithéliale(CIN)) causées par le HPV [(Lescaille et al., 2011) ; (Hitzeroth et al., 2018) ; (Garbuglia et al., 2020)].

#### 5.1.2. Thérapeutique

Plusieurs vaccins thérapeutiques dirigés contre HPV ont été testés, sous forme de vecteurs viraux recombinants, de polypeptides, de cellules dendritiques ou d'ADN. Le vaccin thérapeutique a pour but de stimuler le système immunitaire cellulaire spécifique ou inné de façon à augmenter les réponses préexistantes ou à en générer des

nouvelles; d'induire des lymphocytes TCD8 et CD4 dirigés contre des peptides antigéniques HPV, pour détruire les cellules tumorales associées à l'HPV. Ces mêmes vaccins ont été inefficaces sur les cancers invasifs associés à HPV. Des essais cliniques sur les cancers des VADS liés au HPV sont en cours [(Bourgault-Villada, 2007) ; (Lescaille et al., 2011)].

### 5.2. Dépistage

Deux tests, le frottis et le test ADN-HPV, sont utilisés pour détecter des cellules anormales et/ou une infection par le HPV chez les femmes, mais il n'existe pas de test pour les hommes, ou la recherche du génome viral peut être réalisée par PCR, hybridation moléculaire, hybridation *in situ*, typage de HPV à haut risque oncogène (ou bas risque) par hybridation ou séquençage [(Parks, 2014) ; (Grosjean et al., 2011)].

Le dépistage par cytologie est la pierre angulaire de la prévention du cancer du col de l'utérus depuis des décennies, il est basé sur la recherche de koilocytes (cellule caractéristiques) au frottis cervico-vaginale ou anal. Les programmes de dépistage du col de l'utérus visent à détecter et traiter les lésions précancéreuses du col de l'utérus afin de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus, ces derniers sont basés sur l'évaluation cytomorphologique des cellules exfoliées de la surface du col de l'utérus [(Grosjean et al., 2011) ; (Polman et al., 2018) ; (Maver & Poljak, 2019)].

Néanmoins, le test HPV-HR possède une très bonne sensibilité permettant d'accélérer le dépistage des LIEHG+ (lésions cervicales intra épithéliales de haut grade) et une excellente valeur prédictive négative permettant d'espacer le suivi des femmes ayant un test négatif, il aura certainement une place centrale dans les recommandations sur les modalités du suivi de patientes traitées pour LIEHG qui seront prochainement éditées par l'Institut National du Cancer (Gonthier et al., 2019). La prévention des autres infections sexuellement transmissibles a permis d'élaborer la stratégie ABC (Abstain, Be faithful, use Condom) (Aubin et al, 2007).

## 6. Traitements

À l'heure actuelle, il n'existe ni d'antiviraux spécifiques, ni de traitement permettant d'éradiquer les infections par le HPV à l'exception du cidofovir qui est en cours d'évolution. Par conséquent, l'objectif du traitement est d'éliminer ou de contrôler les maladies résultant de l'infection par le HPV en détruisant les lésions par des moyens physico-chimiques : par des topiques, par la cryothérapie, la vaporisation

laser ou l'exérèse chirurgicale, ou encore en induisant une réponse inflammatoire ou immunitaire.

La grande variété des approches existantes reflète le fait qu'il n'existe toujours pas de traitement uniformément sûr et systématiquement efficace pour ces lésions. Bon nombre de ces thérapies ont été développées de manière empirique [(Grosjean et al., 2011) ; (Bonnez, 2019)].

Il est à signaler que la majorité des infections par le HPV est éliminée par le système immunitaire de l'hôte. Bien que parfois le virus ne puisse pas être éliminé et persister pendant plusieurs années. Ce qui représente un facteur de risque pour le développement de néoplasies [(Steinbach & Riemer, 2018) ; (Garbuglia et al., 2020)].

### 7. HPV et cancers

Un taux de 30% des cancers seraient attribuable spécifiquement aux HPV (De-Martel et al., 2012). Les principaux cancers associés aux HPV sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4:** Cancers associés à l'HPV (cobo, 2012).

Type de cancer	Attribuable au HPV oncogène (%)
Col de l'utérus	100
Anus	90
Vulve	40
Vagin	40
Pénis	40
Cavité buccale et pharynx	≤12

Il est aussi associé à d'autres cancers, notamment ceux de la prostate, du côlon, de la vessie, de l'œsophage, le poumon et le cancer du sein. Dans ce dernier, le HPV pourrait être présent, mais non actif, dans les tumeurs mammaires HPV-positives [(Park, 2014) ; (Graham, 2017)].

**Chapitre II:**  
**Virus d'Epstein**  
**Barr**

### 1. Définition

Le virus d'Epstein Barr (EBV) a été découvert et isolé pour la première fois dans des cellules du lymphome de Burkitt africain par **Epstein Barr** et **Achong** en 1964. L'EBV strictement humain, il est l'un des huit herpèsvirus humains connus. Comme tous les herpèsvirus, l'EBV possède un génome d'ADN linéaire double brin relativement grand (172kb), de taille (150 à 200nm), capsid de symétrie icosaédrique enveloppé qui contient des glycoprotéines importantes pour l'attachement et l'entrée dans les cellules hôtes [(**Balfour et al., 2011**) ; (**Farrell, 2019**) ; (**Ayee et al., 2020**)].

Ce virus infecte deux cibles physiologiques principales, les cellules épithéliales et les lymphocytes B et qui se réplique dans le noyau. En plus, il a également été démontré que le virus infecte des cibles non naturelles telles que les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK: Natural killer). Il est transmis par voie orale [(**Marelle et al., 1993**) ; (**Ayee et al., 2020**)].

### 2. Classification

Le Gamma herpès virus humain 4 (HHV-4) ou virus d'Epstein Barr est un virus oncogène ubiquitaire appartenant à la famille des *HERPESVIRIDAE*. C'est un membre classique de la sous-famille des *GAMMA-HERPESVIRINAE*; il est responsable de la mononucléose infectieuse [(**Niedobitek et al., 1997**) ; (**Ayee et al., 2020**)].

### 3. Cycle de vie

Le cycle de vie de l'EBV est très différent de celui des autres herpèsvirus, tels que le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) ou le cytomegalovirus (CMV). Avec ce dernier, une réplication lytique complète peut être réalisée par l'infection de certains types de cellules; un système de réplication lytique aussi efficace n'existe cependant pas pour l'EBV, qui infecte typiquement les lymphocytes B au repos et les cellules épithéliales. Les cellules B mémoire hébergent la phase de latence du cycle de vie viral, tandis que les cellules épithéliales différenciées maintiennent la phase répllicative [(**Tsurumi et al., 2004**) ; (**Scott & Guidry, 2018**)]. Son cycle de vie passe par les étapes suivantes :

#### 3.1. Attachement et pénétration

L'EBV se fixe sur la membrane cellulaire par interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe virale gp350/220 et la molécule CD21 (protéine de la surface membranaire). La pénétration du virus nécessite l'intervention d'autres composants

viraux (gp85, gp25 et gp42) et cellulaires (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II). Après pénétration, le génome viral s'intègre dans le génome de l'hôte et persiste en tant que provirus ou se circularise et reste dans la cellule immortalisée sous forme épisomale. L'EBV peut se répliquer de deux manières: par la prolifération des cellules B infectées ou par la production de virions lytiques [(Maréchal & Piolot, 2001) ; (Münz, 2019) ; (Ayee et al., 2020)].

### 3.2. Cycle de latence

La latence correspond à une phase spécifique de l'interaction virus-hôte au cours de laquelle: (1) le génome viral persiste à long terme même si la cellule se divise, et (2) il n'y a pas production de particule infectieuse (Maréchal & Piolot, 2001); le génome de l'EBV est maintenu sous forme épisomique extrachromosomique, fixé à la membrane nucléaire par une séquence intéressante oriP (origine de réplication) (Marelle et al., 1993).

Les lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) expriment un nombre limité de produits génétiques de l'EBV, notamment six protéines nucléaires (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C et EBNA-LP), trois protéines membranaires (LMP-1, LMP-2A et LMP-2B), des micro ARN codés par l'EBV (EBER1 et EBER2) et des transcrits de la région A de BamHI pour maintenir une prolifération continue et empêcher les cellules de subir l'apoptose (Tsurumi et al., 2004) (Figure 04).

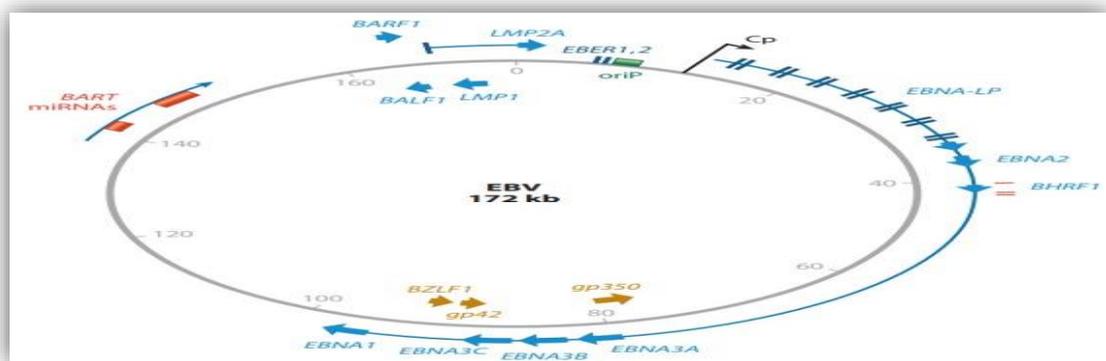


Figure 4: Représentation schématique du l'EBV (Farrell, 2019)

L'EBV possède quatre programmes de latence distincts dans lesquels différents gènes sont exprimés (**Tableau 5**) (**Hardie, 2010**).

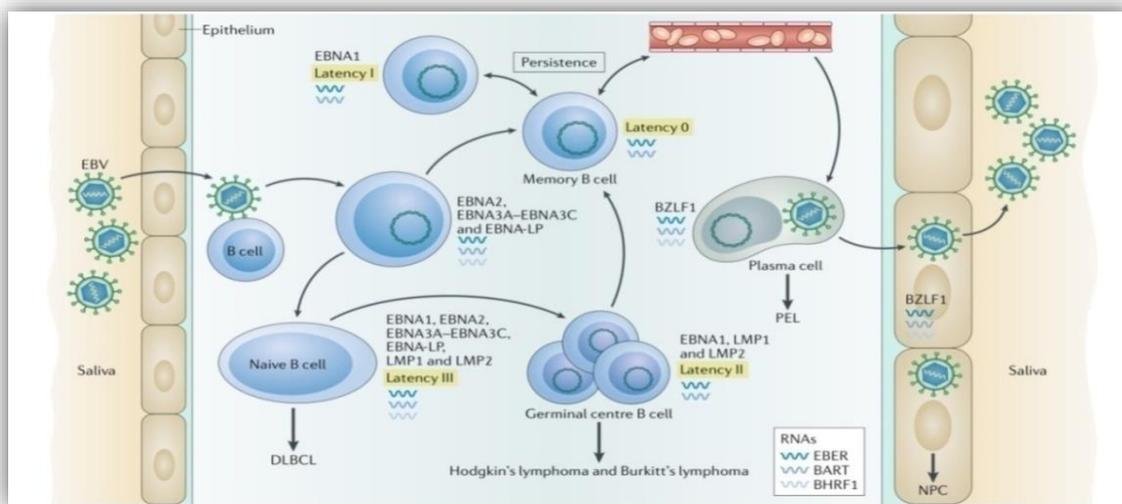
**Tableau 5:** Programmes de latence de l'EBV (**Hardie, 2010**).

Programme de latence	Les gènes exprimés	Stage de différenciation de LB
<b>latence III</b>	EBNA1, 2, 3, LMP1, 2, EBERs	Blast
<b>latence II</b>	EBNA1, LMP1, EBERs	Cellule B du centre germinatif
<b>Latence I</b>	EBNA1, EBERs	Cellule B mémoire
<b>Latence 0</b>	EBERs	Cellule B mémoire

À noter que seul le programme de latence III permet l'expression de tous les gènes de latence (EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3A, EBNA 3C, EBNA-LP, LMP1 et LMP2) encodés par l'EBV et lorsqu'il est entraîné les cellules B naïves, ces derniers se différencient en cellule B mémoire, et cette activation conduit à leur différenciation via les cellules B du centre germinatif exprimant la latence II (dans lesquelles EBNA1, LMP1 et LMP2 sont exprimés) en cellules B de latence 0 assurerait ainsi sa persistance dans l'organisme pendant toute la durée de vie de l'individu sans avoir à exprimer aucun gène latent [(**Kutok & Wang, 2006**) ; (**Münz, 2019**)].

Au cours de la prolifération de ces cellules B, l'EBNA1 est exprimé et qui est impliquée dans le maintien de l'EBV sous forme épisomique et dans la réplication de l'épisome, après avoir traversé l'épithélium des muqueuses à partir de la salive. Le virus infecte les cellules B des tissus lymphoïdes secondaires tels que les amygdales, cette infection entraîne une prolifération des cellules infectées dépendante de l'EBNA2 [(**Marelle et al., 1993**) ; (**Münz, 2019**)].

L'EBV réactive la réplication lytique lors de la différenciation des plasmocytes et une réplication lytique élevée de l'EBV peut également être trouvée dans le lymphome d'épanchement primaire (PEL) associé à l'EBV. Cette réactivation lytique permet très probablement l'infection des cellules épithéliales pour une excrétion efficace dans la salive et la transmission du virus (**Münz, 2019**) (**figure 05**).



**Figure 5:** Modèles d'infection latente du virus d'Epstein-Barr pour atteindre la persistance virale (Münz, 2019).

### 3.3. Cycle réplcatif

L'entrée dans le cycle réplcatif est déclenchée par l'expression de la protéine ZEBRA (Z Epstein-Barr replication activator) (Marelle et al., 1993).

Puisque la réplcation lytique ou infection productive diffère de l'état d'amplification latente dans ce sens plusieurs cycles de réplcation sont initiés dans l'oriLyt (Lytic origin), le processus de réplcation dépend davantage des protéines de réplcation codées par l'EBV.

Lors de la réactivation, les deux gènes lytiques clés de l'EBV immediate-early(IE), BZLF1 et BRLF1, sont exprimés. Ces gènes codent pour des transactivateurs qui activent les promoteurs viraux et certains promoteurs cellulaires, conduisant à une cascade ordonnée d'expression des gènes viraux: activation de l'expression des gènes précoces suivie de la cascade lytique de réplcation du génome viral et de l'expression des gènes tardifs.

Au cours du cycle de production virale, le génome de l'EBV est amplifié plus de 100 fois et les intermédiaires de la réplcation de l'ADN viral se présentent sous la forme de grosses molécules, qui sont ensuite clivées en génomes de longueur unitaire et empaquetées dans des virions dans le noyau (Tsurumi et al., 2004).

Le sort des cellules qui se divisent peut-être le suivant: Apoptose, mais pas avant que le virus ne soit entré dans le programme lytique, libérant ainsi des virions infectieux; différenciation terminale en plasmocyte avec le même effet, ou transformation en cellule B mémoire (Faulkner et al., 2000) (Figure 06).

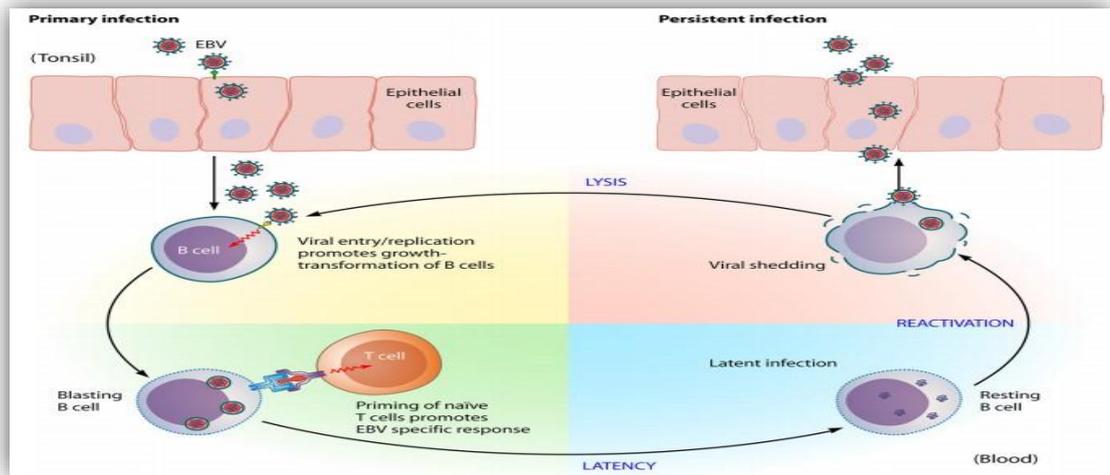


Figure 6: Cycle de vie de l'EBV (Balfour et al., 2011).

Le rôle de la réplication lytique de l'EBV dans la formation de tumeurs associées à l'EBV est encore étayé par les délétions des microARN codés par l'EBV, qui se sont avérées être enrichies dans les lymphomes à cellules NK/T et à grandes cellules B diffus associés à l'EBV. On pense que ces virus favorisent des niveaux plus élevés de réplication lytique de l'EBV en raison de la régulation positive de l'expression de BZLF1 et BRLF1 qui est supprimée par l'un des microARN (Münz, 2019).

#### 4. Diagnostic

Le diagnostic d'EBV peut être réalisé par les étapes suivantes:

- ✓ Les études virologiques doivent inclure des titrages d'anticorps EBV en série (aigus et convalescent), y compris les IgG et IgM contre l'antigène de la capsid virale (VCA), l'antigène précoce (EA), l'anti-EBNA et les anticorps hétérophiles (sérologie classique ou par Western blot); détection d'anticorps hétérophile : la réaction de Paul Bunnell-Davidson et par des tests rapides d'agglutination sur lame (MNI tests) plus faciles à réaliser [(Hanto, 1995) ; (Kara-Mostefa et al., 2003)].
- ✓ L'immunohistochimie, qui implique la coloration des protéines clés de latence de l'EBV telles que LMP-1, LMP-2A, EBNA-1 et -2 dans les biopsies tumorales, est utilisée pour confirmer la présence du virus et pour distinguer entre les tumeurs associées à l'EBV et les tumeurs non associées à l'EBV (Ayee et al., 2020).
- ✓ Recherche de virus par culture : non fait en routine. Mise en évidence du caractère transformant des lymphocytes B.
- ✓ Recherche par l'utilisation des microscopies électroniques.

- ✓ Détection du génome viral : hybridation sans amplification et hybridation après amplification (PCR et ces variantes) ; L'hybridation *In Situ* de l'ARN codé par Epstein Barr (EBER) (EISH), est considérée comme le test de référence pour la détection et le diagnostic de l'infection par le virus EBV. La technique EISH utilise des sondes d'acide nucléique qui peuvent s'hybrider avec l'EBER sur des coupes de paraffine de tissus infectés par l'EBV [(Aye et al., 2020) ; (Grosjean et al., 2011)].
- ✓ Avec les autres agents responsables de symptôme mononucléosique (CMV, HIV, toxoplasmose...), de trop nombreuses angines à EBV sont encore diagnostiquées comme angine bactérienne et traitées par l'amoxicilline, provoquant alors parfois des éruptions cutanées (Grosjean et al., 2011).

### 5. Prévention

#### 5.1. Prévention par vaccination

De nombreux vecteurs viraux différents ont été développés pour être utilisés comme candidats vaccins, notamment les poxvirus, les adénovirus et le virus de la fièvre jaune. Le premier vaccin contre l'EBV testé chez l'homme a utilisé un virus recombinant vivant exprimant l'antigène membranaire de l'EBV. Une alternative plus sûre est le vecteur viral de la variole atténué et incapable de se multiplier, le virus modifié de la vaccine Ankara (MVA). En effet, un vaccin MVA codant pour les antigènes EBV EBNA1 et LMP2 (MVA-EL) a été mis au point comme vaccin thérapeutique contre le cancer EBV-positif (Rühl et al., 2020).

#### 5.2. Prévention par dépistage

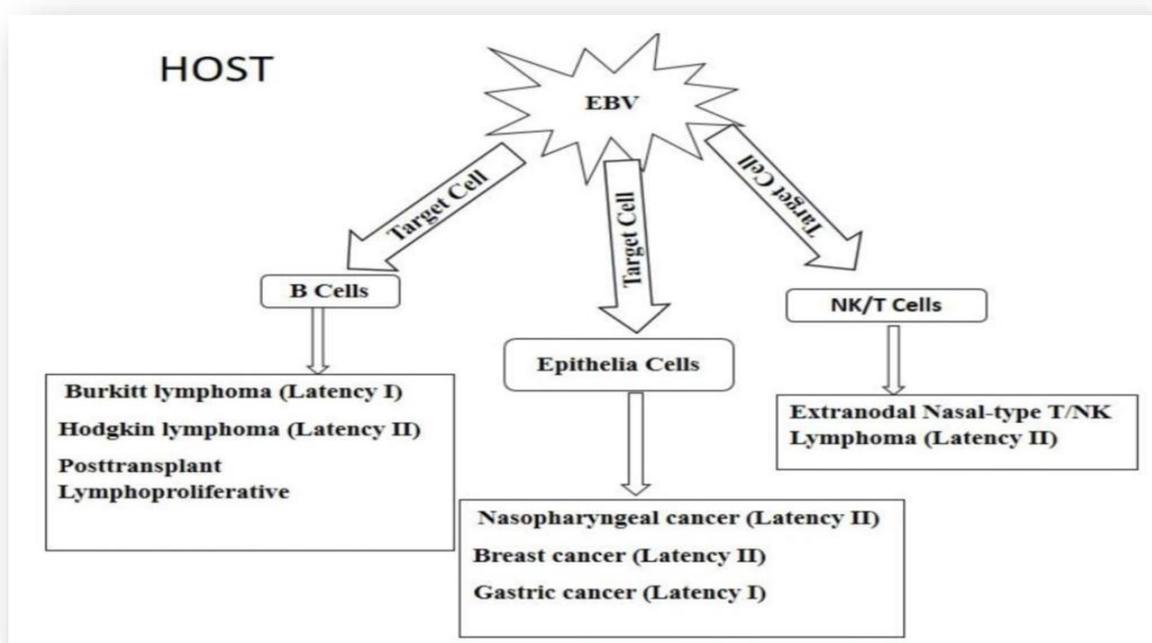
Le dépistage précoce consiste à identifier les sujets à haut risque de faire un cancer du nasopharynx (NPC) dans la population générale en zones d'endémie ou dans la fratrie d'un malade (existence de cas familiaux) partant du fait que l'EBV peut être détecté dans les lésions pré-malignes et que les marqueurs EBV se positivent bien avant l'apparition du cancer. Il est intéressant d'utiliser les Ac anti-VCA en première intention puis les Ac anti-EA en deuxième intention comme test de confirmation chez les personnes dépistées IgA anti-VCA positives (Karray-Hakim et al., 2009).

### 6. EBV et cancer

L'EBV a été impliqué dans une grande variété de cancers, dont la plupart apparaissent des années après la primo-infection (krueger et al., 2010).

Les tumeurs malignes épithéliales qui sont associées à la présence de l'EBV dans les cellules épithéliales comprennent le NPC, le cancer gastrique (GC) et le cancer du sein (CB). Il peut également être présent dans certains cas rares de léiomyosarcome (une tumeur des cellules musculaires lisses qui se développe chez les personnes immunodéprimées).

Les lymphomes dérivés des cellules B comprennent: Lymphome de Burkitt, lymphome de Hodgkin et les troubles lymphoprolifératifs post greffe qui sont causés par l'expression des produits des gènes de latence I, II, et III respectivement [(Farrell, 2019) ; (Ayee et al., 2020)] (Figure 7).



**Figure 7:** Vue diagramme des tumeurs malignes causées par une infection à l'EBV (Ayee et al., 2020).

**Chapitre III:**

**Les cancers des**

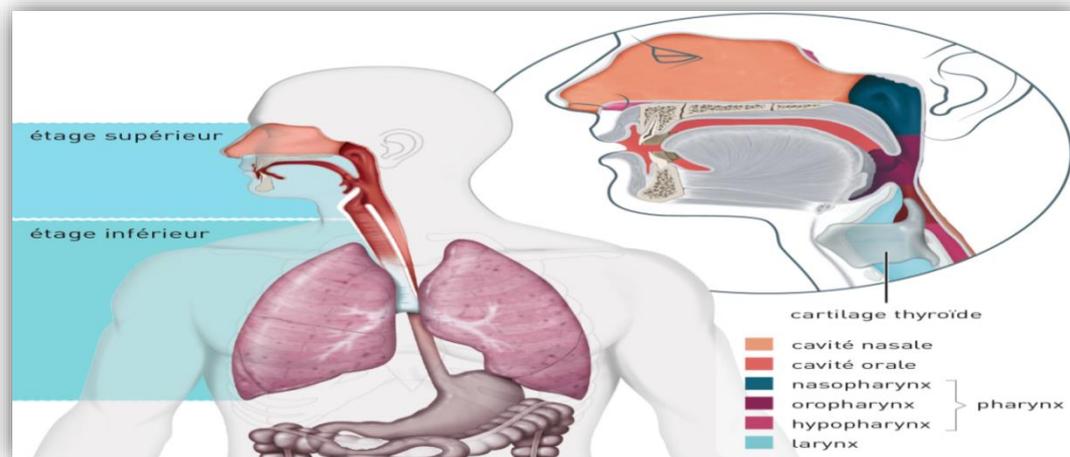
**Voies**

**Aérodigestives**

**Supérieures**

### 1. Les voies aérodigestives supérieures

On appelle voies aérodigestives supérieures (VADS) la partie haute du système respiratoire et digestif, qui comprennent: (**Figure 8**)



**Figure 8:** Les voies aérodigestives supérieures (**Dahan et al., 2018**).

#### 1.1. La cavité orale ou cavité buccale

Au sein de laquelle, on distingue plusieurs sous-régions anatomiques : la lèvre supérieure et inférieure, le vestibule oral, le maxillaire (gencive supérieure), la mandibule (gencive inférieure), le trigone rétro molaire, le plancher buccal, la langue et la joue (**Pieter & John, 1999**).

#### 1.2. Le pharynx ou la gorge

Le pharynx se compose de 3 parties distinctes :

- Le nasopharynx (rhinopharynx ou cavum) constitue l'étage des voies respiratoires (**Agius et al., 2011**).
- L'oropharynx qui comprend le palais mou, la base de la langue et les amygdales.
- L'hypopharynx est la partie inférieure et la plus caudale du pharynx (**Syrjänen & Syrjänen, 2019**).

#### 1.3. Le larynx

Il contient les cordes vocales. Il est divisé en trois étages : Supra-glottique, glottique et sous-glottique (**Treviño-González et al., 2017**).

### 2. Cancers des voies aérodigestives supérieures

Un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) est une maladie des cellules de l'un des organes qui constituent les VADS. Les cancers des VADS sont également nommés « cancers de la tête et du cou » ou encore cancers de la sphère ORL (oto-rhinolaryngée) (**Dahan et al., 2018**).

La majorité des cancers des VADS correspond à des carcinomes épidermoïdes, ils regroupent des types de tumeurs très divers. Ils comprennent ceux de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage. Plus de 90% d'entre eux sont des carcinomes épidermoïdes (spinocellulaires) [(**Badoual et al., 2009**) ; (**Lagiou et al., 2009**) ; (**Agulnik, 2012**) ; (**Dahan et al., 2018**)].

#### 2.1. Cancer de la cavité buccale

Les carcinomes épidermoïdes représentent la très grande majorité des cancers de la cavité buccale CCB et totalisent plus de 95% des cas; Parmi les autres tumeurs épithéliales, les carcinomes glandulaires comme les adénocarcinomes et les carcinomes adénoïdes kystiques sont beaucoup plus rares, les tumeurs non épithéliales comme les sarcomes sont également des cancers rares de la cavité buccale et touchent en général des patients plus jeunes (**Paré & Joly, 2017**).

#### 2.2. Cancer du larynx

Le cancer du larynx est le deuxième néoplasme le plus fréquent des voies aérodigestives supérieures après le carcinome de la cavité buccale. La plupart de ces tumeurs sont des carcinomes spinocellulaires, représentant de 85 à 95% de tous les néoplasmes du larynx (**Treviño-González et al., 2017**).

#### 2.3. Cancer de pharynx

Le NPC est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium du nasopharynx. Selon la classification 2017 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les tumeurs des VADS, le carcinome nasopharyngé peut être subdivisé en trois types histopathologiques: (1)carcinome épidermoïde non kératinisant (NK-SCC), (2)carcinome épidermoïde kératinisant (K-SCC) et (3)carcinome épidermoïde basaloïde [(**Chua et al., 2016**) ; (**Nguyen et al., 2020**)].

Le cancer oropharyngé, est un terme utilisé pour décrire les cancers du palais mou, de la gorge et des amygdales, qui constituent l'oropharynx (**Marchetti, 2017**).

La proportion de cancers de l'hypopharynx parmi les tumeurs malignes de la tête et du cou est de 4,3% (Weiss et al., 2017).

### 3. Facteurs de risque des cancers des VADS

#### 3.1. Facteurs exogènes

##### 3.1.1. L'alcool

L'alcool agit comme un solvant qui favorise la pénétration des composés cancérigènes dans les muqueuses. L'éthanol peut faciliter l'absorption de substances cancérigènes présentes dans l'environnement, notamment dans la fumée de tabac; la consommation d'alcool provoque des cancers de la cavité buccale, du pharynx, larynx, l'œsophage... [(Seitz & Pöschil, 2004) ; (Baan et al., 2007)].

##### 3.1.2. Le tabac

Le tabac libère des substances cancérigènes lorsqu'il est fumé, ce qui leur permet de réagir avec l'ADN et de former des cellules tumorales. Les effets fatals de l'exposition au tabac sont variés et concernent différents organes et systèmes [(Marchetti, 2017) ; (Moschini et al., 2020)].

#### 3.2. Les facteurs viraux

Le CIRC a établi que le HPV était un important agent cancérigène humain causant le cancer des VADS (Strycharz-Dudziak et al., 2017). Le HPV joue un rôle dans la carcinogenèse orale, en revanche, il n'est pas considéré comme un facteur de risque majeur pour le développement du carcinome épidermoïde de la cavité buccale [(Santoro et al., 2011) ; (Tanaka & Alawi, 2017)]. Le HPV est détecté dans la tumeur de cancers oropharyngées, où il est localisé dans les noyaux cellulaires, actif sur le plan transcriptionnel, clonal, et n'est pas présent dans les tissus bénins environnants. Il n'a pas été démontré que HPV joue un rôle important dans la pathogenèse du carcinome épidermique hypopharyngé [(Bernichon et al., 2011) ; (D'Souza & Dempsey, 2011) ; (Miles et al., 2018)].

L'EBV est fortement lié au développement du NPC et dans une moindre mesure, les tumeurs hypopharyngées et laryngées. L'EBV est généralement absent dans le

SCC-K, surtout dans les régions non endémiques [(**Petersson, 2015**) ; (**Nathan et al., 2016**) ; (**Carpén et al., 2020**)].

En outre, d'autres virus à potentiel oncogène, comme le MCPV (Merkel Cell Polyomavirus) qui a été détecté dans le tractus nasopharyngé, les amygdales, les glandes salivaires et les poumons, peuvent jouer un rôle important ainsi qu'elle HHV8 (Human Herpes Virus type 8) qui est associé au sarcome de kaposi (ks), une tumeur se présentant souvent dans la muqueuse buccale ou la peau; les tumeurs ks sont susceptibles de se développer dans les cellules endothéliales, en particulier dans la paroi des vaisseaux lymphatiques [(**krueger et al., 2010**) ; (**Vazquez-Guillen et al., 2018**)].

### 3.3. Facteurs nutritionnels

Les preuves sont convaincantes que les régimes riches en légumes et en fruits diminuent le risque de cancer des VADS, inversement, l'apport insuffisant de légumes et des fruits augmente le risque de ce cancer (**Syrjänen & Syrjänen, 2019**).

Les carences vitaminiques faciliteraient la survenue de plusieurs types des cancers parmi eux, les cancers des VADS, notamment en vitamine A, vitamine B, vitamine C, vitamine D, vitamine K liées à une malnutrition (**Andres, 2011**).

### 3.4. Facteurs environnementaux

En 2004, le formaldéhyde a été classé comme substance cancérigène avérée chez l'homme pour le cancer du nasopharynx, l'exposition à ce produit dans plus d'une centaine de milieux professionnels tels que: Vétérinaire, cosmétique, industrie, agriculture. Par ailleurs, L'exposition à la poussière de bois et de cuire a été classée officiellement : cancérigène avéré, pour les cancers nasopharynx, fosses nasal, sinus ethmoïde (**Deneuve, 2019**).

## 4. Corrélation entre EBV et HBV dans les cancers des VADS

Les oncovirus contribuent à 12% des cancers dans le monde; dont deux virus à ADN: l'EBV et l'HPV, sont associés à 38% de tous les cancers associés à des virus; les cancers de l'oropharynx sont principalement associés à l'infection par l'HPV, et les

### Chapitre III: Les cancers des Voies Aérodigestives Supérieures

cancers du nasopharynx sont associés au EBV [(Tao *al.*, 2016) ; (Sinha & Gajra, 2021)].

L'influence du HPV a également été associée au cancer du larynx, le plus fréquemment aux sous-types 16 et 18 (Treviño-González *et al.*, 2017).

Les carcinomes associés à l'EBV présentent une infection latente non répétée, dans laquelle la traduction est limitée à des gènes particuliers, les produits génétiques des infections latentes, tels que les ARN codés par l'EBV (EBER), sont oncogènes (Carpén *et al.*, 2020).

# Deuxième partie

# Méthodologie

### 1. Objectif

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude de synthèse à partir de trois articles sur la coprésence et la coinfection des voies aérodigestives supérieures (VADS) par deux virus oncogènes du groupe I: l'HPV et l'EBV responsables de plusieurs types de cancers chez l'homme, sachant qu'ils sont signalés dans la progression des carcinomes humains, y compris les cancers des VADS.

### 2. Méthodologie

Pour effectuer cette recherche, un traitement de trois articles a été réalisé.

#### ✓ Article 1 :

**Co-presence of human papillomaviruses and Epstein–Barr virus is linked with advanced tumor stage: a tissue microarray study in head and neck cancer patients (Coprésence de papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr est lié au stade avancé de la tumeur : une étude de microréseaux tissulaires chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou).**

Un travail réalisé par **Al-Moustafa et al (2020<sub>a</sub>)**, afin d'explorer la coprésence des HPV haute risque (HPV-HR) (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58) et de l'EBV dans les échantillons de cancers des VADS (HN) provenant de 98 patients bosniaques.

#### ✓ Article 2 :

**Co-incidence of Human Papillomaviruses and Epstein–Barr Virus Is Associated With High to Intermediate Tumor Grade in Human Head and Neck Cancer in Syria (Coïncidence du Papillomavirus humain et d'Epstein-Barr est associée à un grade tumoral élevé à intermédiaire dans les cancers de la tête et du cou en Syrie)**

Une étude effectuée par **Al-Moustafa et al (2020<sub>b</sub>)**, pour but d'évaluer la présence des HPV-HR et de l'EBV et leur association avec le phénotype tumoral dans les échantillons des cancers de VADS de 80 patients syriens.

#### ✓ Article 3 :

**Infection and co-infection by human papillomavirus, Epstein-Barr virus and Merkel cell polyomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective study (Infection et coinfection par le papillomavirus humain, le**

### **virus d'Epstein Barr et le polyomavirus des cellules de Merkel chez les patients atteints de carcinome épidermique du larynx : une étude rétrospective).**

Cette dernière menée par **Vazquez-Guillen et al (2018)**, pour déterminer la prévalence de l'infection et de la coïnfection par le HPV, l'EBV et le MCPV dans les tissus tumoraux des cas de cancers laryngés, dans un hôpital de soin de troisième niveau, dont la couverture inclut 195 patients de tout le nord-est du Mexique entre 2012-2015.

#### **2.1. La collecte des échantillons**

D'après les trois articles, tous les tissus ont été fixés au formol et inclus dans la paraffine (FFPE: formalin-fixed-paraffin-embedded) provenant de carcinomes spinocellulaires des VADS.

Toutes les lames d'hématoxyline et d'éosine ont été réexaminées afin de confirmer le diagnostic et de sélectionner les échantillons appropriés avant de les utiliser pour la détection des oncovirus par des analyses moléculaires par Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) et par les puces à ADN tissulaires (TMA) ainsi que par Immunohistochimie (IHC).

#### **2.2. Extraction d'ADN**

Après déparaffinage, l'extraction de l'ADN des tissus FFPE a été réalisée à l'aide du kit FFPE DNA/RNA de Qiagen® pour les deux premiers articles; par contre le troisième article, la présence et le génotypage spécifique de l'ADN HPV ont été déterminés à l'aide du kit de génotypage INNO-LiPA Extra II Amp.

Des aliquotes de 200µl d'échantillons ont été digérés avec 20µl de protéinase K et 200µl de tampon de lyse AL à 56°C, pendant 10min. La précipitation de l'ADN a été performée en ajoutant 200µl d'éthanol à 96%; suivis d'une étape d'élution de l'ADN avec 200µl de tampon AE et stockés à - 20°C.

#### **2.3. Détection de l'ADN d'HPV-HR et de l'ADN d'EBV**

Après la purification d'ADN génomique, la détection d'ADN du HPV et de l'EBV a été réalisée par PCR en utilisant des amorces spécifiques pour les gènes E6/E7 pour HPV-HR et L1 pour l'HPV et les amorces spécifiques pour les gènes LMP1/EBNA1 pour l'EBV. Le gène GAPDH a été utilisé comme contrôle interne dans les 2 articles.

### 2.3.1. PCR conventionnelle

La technique a été utilisée par les 3 articles :

#### A. Principe

La PCR est une technique automatisée et basée sur le mécanisme de la réplication de l'ADN *In vitro*: l'ADN bicaténaire est déroulé en ADN monocaténaire, puis dupliqué et «réenroulé» (Somma & Querci, 2005), cette technique s'effectue dans un thermo-cycleur permettant des changements très rapide de températures. Ainsi, le fragment amplifié peut être visualisé directement sur gel ou être réveillé par une sonde marquée, ce qui augmente encore la sensibilité de la technique (Mammette, 2002).

#### B. Technique

Concernant l'EBV, l'amplification des gènes LMP1/EBNA1 a été réalisée dans l'article 2 et seulement le gène LMP1 dans l'article 1.

Concernant l'HPV, l'amplification des gènes L1 et E6/E7 a été réalisée dans l'article 1 et les gènes E6/E7 dans l'article 2.

Le programme de PCR suivi était presque le même pour tous les gènes et dans tous les articles traités dans cette étude, avec de petites variations dans la température d'élongation dépendant de la température de fusion de chaque amorce. Il était comme suit:

- Dénaturation initiale : 95 °C pendant 10 min.
  - Dénaturation : 95°C pendant 30s.
  - Hybridation : 50-62°C pendant 1 min selon la température de fusion de chaque amorce.
  - Elongation : 72°C pendant 1min.
  - Elongation finale : 72°C pendant 10 min.
- } 40 cycles

#### C. Electrophorèse

L'électrophorèse sur gel d'agarose est une méthode utilisée de façon standard pour but de séparer, identifier et purifier des fragments d'ADN. Elle est effectuée dans une cuve horizontale. La concentration du gel varie en fonction de la taille du fragment d'ADN analysé, le produit PCR de chaque gène a été résolu par électrophorèse sur gel d'agarose à 1,5%.

### 2.3.2. qPCR en temps réel

Concernant le troisième article, après les tests de génotypage du HPV, la détection de l'EBV et du MCPV a été effectuée par des réactions indépendantes de qPCR en temps réel avec des sondes d'hydrolyse en utilisant le Taq Man Universal PCR Master Mix. Les gènes amplifiés par cette technique sont: LMP2 pour l'EBV, VP1 pour MCPV.

Un fragment d'ADN synthétique (gBlocks Gene Fragment, IDT) qui contient des séquences des amplicons de l'EBV et du MCPV a été utilisé pour le contrôle de l'amplification et pour la génération de courbes standard afin d'évaluer l'efficacité et les limites de détection des deux tests.

Toutes les amorces utilisées par les trois articles sont récapitulés dans le **tableau 6**.

**Tableau 6:** Les amorces utilisées (**Les trois articles**)

Virus	Article	Gènes	Amorces sens et reverses
HPV	1 et 2	E6/E7	Non mentionné dans l'article
		L1 (65pb)	MY09 / MY11 et GP5 / GP6
EBV	1 et 2	LMP1	5'TTG GAG ATT CTC TGG CGA CT3'
			5'AGT CAT CGT GGT GGT GTT CA3'
	3	LMP2 (69pb)	5'AGC TGT AAC TGT GGT TTC CAT GAC3'
			5'GCC CCC TGG CGA AGA G3'
2	EBNA1	Non mentionné dans l'article	
MCPV	3	VP1 (92pb)	5' TAC AAG CAC TCC ACC AAA GC3'
			5' CAG CAT GGC TAA GAT AAT CAG AAA C3'
Contrôle Interne	1 et 2	GAPDH	5'GAA GGC CAT GCC AGT GAG CT3'
			5' CCG GGA AAC TGT GGC GTG AT3'

### 2.3.3. Puce à ADN tissulaires (tissue microarrays TMA)

Cette technique permet de définir des plans expérimentaux sur un très grand nombre de tissus, les échantillons de tumeurs et les contrôles ont été intégrés dans un bloc TMA paraffine vierge à l'aide d'un tissu non automatisé.

Chez la population bosniaque (article 1), deux blocs de TMA de 1,0mm de diamètre ont été prélevés à partir de 98 échantillons FFPE provenant de patients avec un carcinome spinocellulaire oral confirmé. Chez la population syrienne (article 2), trois blocs de TMA de 1,0mm de diamètre ont été prélevés à partir de 80 échantillons de tissus en bloc de patients atteints de cancer du VADS.

A l'aide de l'hématoxyline et l'éosin, ils ont coloré les sections de 4µm qui ont été déjà coupé pour vérifier le diagnostic histologique. Ensuite, des lames des blocs achevés ont été utilisées pour le test d'immunohistochimie.

### 2.3.4. Immunohistochimie (IHC)

Cette technique a pour but de récupérer les antigènes des E6 de HPV et LMP1 d'EBV, la technique a été utilisée dans l'article 1 et 2, chaque lame a subi les étapes suivant :

- Déparaffinage dans l'alcool gradué.
- Réhydratation.
- Ébullition dans un tampon de citrate 10Mm (pH=6).
- Blocage de l'activité peroxydase endogène dans les tissus réhydratées par une solution qui contient la peroxydase d'hydrogéné 3% dans le méthanol pendant 10min à température ambiante.

Après ces étapes de préparation des lames TMA, elles sont incubées à 37°C pendant 35min avec les anticorps monoclonaux et polyclonaux à l'aide d'immunocoleur automatisé. Les tumeurs ont été considérées comme positifs pour les oncoprotéins E6/LMP1 si les cellules cancéreuses présentant une positivité  $\geq 1$ ; en cas d'expression de la protéine LMP1 (EBV). Ils ont également évalué la présence d'une infection virale dans les lymphocytes infiltrant la tumeur et les cellules stromales. Le **tableau 7** récapitule toutes les techniques utilisées dans les trois articles.

**Tableau 7:** les techniques utilisées dans les trois articles (**Les trois articles**).

Article	Les techniques utilisées
1	PCR conventionnelle Puce à ADN tissulaires (TMA) Immunohistochimie (IHC)
2	PCR conventionnelle Puce à ADN tissulaires (TMA) Immunohistochimie (IHC)
3	Détection par génotypage pour HPV PCR en temps réel pour EBV et MCPV

#### 2.4. Analyse statistique

À l'aide des différents tests, la corrélation entre la présence des deux virus HPV et l'EBV avec le grade de carcinomes et les caractéristiques clinico-pathologiques a été étudiée.

Concernant le premier article, le test de rang de corrélation de Spearman a été utilisé pour évaluer la signification de l'association entre le HPV et l'EBV, ils ont utilisé le test de  $\chi^2$  avec correction de Yates pour évaluer la signification de l'association entre les données clinico-pathologiques et la coprésence des HPV et des EBV.

Dans le deuxième article, seul le test  $\chi^2$  a été utilisé avec correction de Yates pour explorer la signification de l'association entre le grade de la tumeur et la co-incidence des HPV-HR et de l'EBV.

Le test du  $\chi^2$  et test U de Mann-Whitney ou le test exact de Fisher ont été utilisé par **Vazquez-Guillen et al (2018)** pour la prévalence des HPV et de leurs génotypes, celle de l'EBV et du MCPV était basée sur la détection positive/négative de l'ADN viral dans les tissus tumoraux et a été comparée aux caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patients.

# Résultats

Afin d'étudier la présence des HPV-HR et de l'EBV dans les tissus cancéreux humains des VADS, trois articles ont été analysés dans ce travail, les données ont été interprétées selon les paramètres suivants :

### 1. Selon l'âge

L'étude d'**Al-Moustafa et al (2020<sub>a</sub>)** (article 1) avait pour but d'étudier la coprésence et la coopération de deux virus dans l'initiation et / ou à la progression des carcinomes humains, principalement des VADS, sur la population bosniaque. L'âge moyen des patients était de 62,8 ans avec des extrêmes d'âge allant de 24 à 91 ans.

Le même auteur en collaboration avec d'autres chercheurs, **Al-Moustafa et al (2020<sub>b</sub>)** (Article 2) ont évalué la présence des HPV-HR et de l'EBV et leur association avec le phénotype tumoral dans les échantillons de cancers humains des VADS dans la région de Moyen-Orient, plus exactement en Syrie. L'âge moyen dans cette étude était de 54,51 ans.

**Vazquez-Guillen et al (2018)** (Article 3), quant à eux, ont effectué une étude rétrospective dans un hôpital de soins de troisième niveau, dont la couverture inclut des patients de tout le nord-est du Mexique, pour déterminer la prévalence de l'infection et de la coinfection par le HPV, l'EBV ainsi que le MCPV dans les tissus tumoraux d'un type de cancers des VADS, le carcinome de larynx. Dans cette étude, la plupart des patients appartenaient à la tranche d'âge de 60 ans et plus.

### 2. Selon le sexe

Dans les trois articles analysés la majorité des patients étaient de sexe masculin, dans la population bosniaque, la proportion d'hommes était de 72,8%. Chez les patients syriens, 91,25% étaient des hommes et seulement 8,75% étaient des femmes.

De même dans l'étude de **Vazquez-Guillen et al (2018)**, elle comportait 94,9% de mexicains et 5,1% de mexicaines.

### 3. Selon le type de cancer

Dans la population bosniaque, l'étude a porté sur un total de 140 cas de cancers dont 123 carcinomes de VADS et 17 cas de carcinomes de différente localisation (peau, col de l'utérus et œsophage). Concernant les carcinomes de VADS, l'étude a porté sur des cancers originaires de la cavité buccale (66,4%), suivis par les cancers du larynx (17,9%) et les cancers du pharynx (3,6%). Les autres localisations anatomiques (peau, col de l'utérus) étaient représentées par 10,7% des cas. Parmi les cas étudiés,

ont été marqué différent grade de tumeur (G1, G2, G3), et aussi différent stade de tumeur.

Chez la population syrienne, **El-Moustafa et al (2020<sub>b</sub>)** ont mené l'étude concernant la co-incidence de HPV et l'EBV avec le grade de la tumeur dans les cancers des VADS sur 80 échantillons, parmi lesquels, 57 à partir du larynx (71,25%), 19 de la lèvre inférieure (23,75%), 3 de la lèvre supérieure (3,75%), et 1 cas à partir du nasopharynx (1,25%).

Concernant l'étude sur l'infection et la coinfection par les trois virus chez les patients atteints de cancers au niveau du larynx, réalisée par **Vazquez-Guillen et al (2018)** sur 215 échantillons, 20 ont été exclus parce qu'ils ont été testés négatifs pour les contrôles internes du test de génotypage du HPV et 195 échantillons donnant des résultats valides. 67,2% des échantillons étudiés correspondaient à des biopsies de tumeurs laryngées et 32,8% à des résections complètes du larynx (laryngectomies), principalement localisée dans le sous-site de la glotte (62,6%). Le grade modérément différencié avec une certaine kératinisation était prédominant avec un taux de 84,1%.

#### 4. Selon la présence d'HPV/EBV

##### 4.1. Chez la population Bosniaque

###### 4.1.1. HPV-HR

Sur un total de 123 échantillons des cancers, seulement 98 cas des VADS avaient des blocs FFPE disponibles pour la TMA et PCR qui sont interprétables pour le HPV et l'EBV.

un total de 55 échantillons (56,1%) étaient positifs pour E6 des HPV-HR, les plus exprimés dans les échantillons bosniaques étaient le HPV18 (56%), suivi du HPV58 (48%), du HPV45 (27%), du HPV16 (21%), le HPV52 (14%), le HPV31 et le HPV51 (9,2% chacun) et le HPV 35 (3%).

De plus, 13 (13,2%) des 98 échantillons étaient co-infectés par les HPV16 et 18. En outre, les cancers des VADS bosniaques étaient co-infectés par plus d'un type de HPV dans 49 des 98 échantillons (50%).

En ce qui concerne la distribution anatomique de ces oncovirus, 94 cas étaient disponibles parmi les 98 cas. Ainsi, 29 des 64 échantillons des carcinomes épidermoïdes buccaux (45,3%) était positifs pour E6 d'HPV-HR.

Parmi les 98 échantillons, 79 ont été utilisés pour l'immunohistochimie

(IHC) afin de détecter E6 d'HPV-HR. Les 19 cas restants n'étaient pas interprétables en raison de la rareté des tissus cancéreux dans les blocs de TMA. La fréquence de positivité d'E6 d'HPV dans ces échantillons par IHC était de 57% (45/79), ce qui est en concorde avec celles de la PCR. 13 cas (16,5%) présentaient une expression diffuse (90-100%) et forte de la protéine E6 du HPV dans les cellules cancéreuses tandis que 10 cas (12,6%) présentaient une faible expression de l'E6 du HPV (1-25% de cellules cancéreuses positives), elle était à la fois cytoplasmique et nucléaire. Les 34 autres cas étaient négatifs pour l'expression E6 d'HPV.

De plus, Il a été constaté que l'expression de l'E6 du HPV à haut risque était détectée de manière élevée dans le larynx (87,5%) et le pharynx (80%), puis dans la cavité buccale (44,6%).

### **4.1.2. EBV**

Les résultats ont été obtenus par PCR, parmi les 98 cas validés, 68 (69,3%) des échantillons étaient positifs pour LMP1 de l'EBV dont 64 échantillons des carcinomes épidermoïdes buccaux 50 (78,1%) étaient positifs pour LMP1 de l'EBV.

Pour les résultats obtenus par IHC, l'oncoprotéine LMP1 de l'EBV était disponible pour 68 cas, neuf cas n'étant pas évaluables en raison de la rareté ou de l'absence totale de tissus cancéreux. LMP1 était positif dans 42 (71%) des 59 cas. Le pourcentage moyen de protéine LMP1 dans les cellules cancéreuses était de 46%. LMP1 était principalement cytoplasmique et membranaire. Aucune expression nucléaire n'a été observée dans aucun des cas testés. LMP1 était fortement exprimé dans le pharynx (100%), suivi de la cavité orale (76%) et du larynx (33,3%). La positivité de l'EBV n'avait pas d'association significative avec le grade de la tumeur et le stade tumoral.

### **4.1.3. HPV-HR/EBV**

Sur les 98 échantillons, 34 (34,7%) étaient positifs à la fois pour HPV et EBV par la technique de PCR. Il existe une corrélation significative entre la co-incidence et la co-infection de l'EBV avec les différents types de HPV-HR dans les échantillons des VADS (**Tableau8**).

**Tableau 8:** Prévalence des types d'HPV-HR en fonction du statut EBV dans les blocs des cancers des VADS (n = 98) (Al-Moustafa et al., 2020a).

échantillons	No.des cas	Typers d'HPV-HR								
		16	18	31	33	35	45	51	52	58
EBV(+)	68	10	31	8	0	0	20	7	10	27
EBV(-)	30	11	24	1	0	3	7	2	4	20
Total	98	21	55	9	0	3	27	9	14	47
p-value		0.03	0.003	0.34	N/A	N/A	0.04	0.85	0.89	0.02*

La coinfection par les deux virus par rapport aux types de VADS était principalement dans des carcinomes épidermoïdes buccaux où 37,5% des échantillons étaient positifs à la fois en HPV et en EBV. En outre, dans Ces échantillons de cancers buccaux, une association significative a été observée entre l'EBV et plusieurs types de HPV-HR [HPV-16 (p=0,000), HPV-18 (p=0,0005), HPV-31 (p=0,000), HPV-35 (p=0), HPV-45 (p=0,006), HPV-51 (p=0,000), HPV-58 (p=0,02)].

Selon les résultats obtenus par IHC, dix-sept des 57 échantillons (29,8%) étaient positifs à la fois pour l'EBV et les HPV dans les cancers des VADS, Sept cas étaient à la fois négatifs pour le HPV et l'EBV.

De plus, ils ont constaté que la co-expression de LMP1 de l'EBV et de E6 des HPV-HR (EBV+/HPV+) est associée à un stade avancé de la tumeur.

## 4.2. Chez la population syrienne

### 4.2.1. HPV-HR

Pour traiter l'incidence des HPV-HR (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58) dans 80 échantillons de cancers des VADS provenant de la population syrienne, les techniques PCR et IHC ont été utilisées, a révélé que 35 (43,7%) sont positifs pour les HPV-HR (**Tableau 9**), et que tous les échantillons positifs sont co-infectés par plus d'un type. En ce qui concerne le génotypage des HPV-HR dans ces échantillons, les résultats montrent que les HPV-HR les plus répandus parmi les échantillons positifs sont les types 33 (34/80), 16 (31/80), 18 (28/80), 45 (25/80), 52 (22/80), 58 (21/80), 35 (18/80), 51 (15/80) et 31 (13/80).

### 4.2.2. EBV

Parmi les 80 cas étudiés, 51,2% sont positifs pour EBV dans les cancers des VADS (**Tableau 9**).

**Tableau 9:** Détection des HPV à haut risque et des EBV dans les cancers humains des VADS (Al-Moustafa et al., 2020<sub>b</sub>).

Nombre d'échantillon	HPVs+	EBV+	HPVs+/EBV+
cas positifs	35/80	41/80	25/80
(%)	(43.7)	(51.2)	(31.2)

#### 4.2.3. HPV-HR/EBV

Sur le total de 80 cas de VADS 25 (31,2%) étaient positifs à la fois pour les HPV-HR et les EBV (Tableau 10).

Dans la majorité des cas, 88% sont associés à une forme de carcinome invasif de grade élevé/intermédiaire, par rapport aux cas EBV+/HPV- 4/10 (40%), EBV-/HPV+ 5/16 (31,2%) et EBV-/HPV- 3/29 (10,2%) (Tableau 10).

**Tableau 10:** HPV-HR et EBV statut en relation avec le grade de la tumeur dans les échantillons des VADS (Al-Moustafa et al., 2020<sub>b</sub>).

EBV/HPVs status	EBV+/HPVs+ (%)	EBV+/HPVs- (%)	EBV-/HPVs+ (%)	EBV-/HPVs- (%)
<b>TUMOR GRADE</b>				
élevé	5 (20.0)	1 (10.0)	2 (12.5)	1 (3.4)
intermédiaire	17 (68.0)	3 (30.0)	3 (18.7)	2 (6.8)
faible	3 (12.0)	6 (60.0)	11 (68.7)	26 (89.6)
nombres des échantillons	25 (31.2)	10 (12.5)	16 (20.0)	29 (36.2)

Il est important de souligner que le phénotype de cancer chez les HPV+/EBV+ n'était pas lié à un type de HPV spécifique puisque tous les cas positifs étaient infectés par plus d'un type de HPV-HR.

### 4.3. Chez la population mexicaine

#### 4.3.1. HPV

Vazquez-Guillen et ces collaborateurs en 2018, ont traité un total de 215 échantillons de tissus tumoraux avec un diagnostic de carcinome épidermoïde, dont 20 ont été exclus parce qu'ils ont été testés négatifs pour les contrôles internes du test de génotypage du HPV, l'échantillonnage de l'étude comprenait donc 195 spécimens donnant des résultats valides.

L'ADN du HPV a été détecté dans 93 (47,7%) échantillons de tissu tumoral. Dix génotypes différents ont été identifiés dont six HPV-HR et quatre HPV-BR.

Pour les HPV-HR, le HPV-52 était le premier génotype le plus fréquemment détecté avec 51 cas correspondant à 54,8% des échantillons positifs pour le HPV, 12 (23,5%) en tant qu'infection unique et 39 (76,5%) associés à d'autres génotypes. Le HPV-16 a été détecté dans 11 (11,8%) cas, dont trois (27,3%) en tant que détection unique et huit (72,7%) en combinaison avec d'autres. L'ADN du HPV-31 a été trouvé dans 10 cas (10,75 %) et toujours combiné avec le HPV-52 et d'autres génotypes. Le HPV-45 a été détecté dans neuf cas (9,7%), 2 (22,2%) en association et 7 (77,8%) en détection unique.

Concernant les HPV-HR probable, l'ADN du HPV-26 et du HPV-82 n'a été détecté qu'une seule fois (1,1%) et en association avec d'autres génotypes.

Pour les HPV-BR, le HPV-11 a été le plus fréquemment détecté avec 68 (73,1%) cas, dont 24 (35,3%) en tant que génotype unique et 44 (64,7%) en coinfection avec d'autres génotypes. Le HPV-6 a été détecté dans 10 cas (10,7%) et toujours en association avec d'autres. Les HPV-40 et HPV-54 ont été détectés dans 7 (7,5%) et 1 (1,1%) cas, respectivement, et toujours en association avec d'autres génotypes (**Tableau 11**).

**Tableau 11:** L'infection par différents types d'HPV-HR (Vazquez-Guillen et al., 2018).

types HPV	HPV-HR				HPV-HRp		HPV-BR			
	52	16	31/52	45	26	82	11	6	40	54
<b>Cas infecté (%)</b>	51 (54.8)	11 (11.8)	10 (10.75)	9 (9.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	68 (73.1)	10	7 (7.5)	1 (1.1)
<b>Infection unique(%)</b>	12 (23.5)	3 (27.3)	–	7 (77.8)	–	–	24 (35.3)	–	–	–
<b>Associés à d'autres génotypes(%)</b>	39 (76.5)	8 (72.7)	–	2 (22.2)	–	–	44 (64.7)	–	–	–

(-) non indiquée.

### 4.3.2. EBV

L'ADN de l'EBV a été détecté dans 54 (27,7 %) échantillons de tissu tumoral, dont seulement 10 cas ne sont pas associés avec d'autres virus.

### 4.3.3. HPV-HR/EBV/ MCPV

Parmi les 54 cas d'EBV qui sont détectés, 25 (46,3%) étaient combinés à l'ADN du HPV dont 16 (29,6%) HPV-HR et trois(5,5%) ont été combinés à l'ADN du MCPV.

Seuls 11 cas (5,6%) étaient positifs pour l'ADN du MCPV et parmi ceux-ci, cinq (45,4%) étaient positifs l'ADN du HPV-HR. Un seul échantillon était positif pour l'ADN des trois virus évalués et d'après son dossier clinique, ce patient ne consommait ni tabac ni alcool.

Concernant la distribution des différents virus dans les différents tissus de SCC laryngé, l'infection par l'HPV a été détectée dans 47,7% des échantillons de tissu laryngé de SCC examinés, et 27,7% des tissus tumoraux du larynx étaient positifs pour l'EBV et seulement 5,6% de ces tissus étaient positifs pour le MCPV.

# Discussion

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) touchent plus de 400 000 patients chaque année dans le monde, avec une prévalence en constante augmentation. Les cancers des VADS représentent un problème de santé publique, ils se situent actuellement à la sixième place mondiale parmi tous les cancers (**Toledo et al., 2010**). La prévalence de ces cancers varie selon le type et la région.

Les cancers des VADS regroupent les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (**Aupérin & Hill, 2005**). Selon l'étude réalisée par **Al-Moustafa et al (2020<sub>a</sub>)**, la proportion de cancers de la cavité buccale était de 66,4% dans la population bosniaque, ce qui est confirmé par **Ferlay et al (2010)** où les cancers de la cavité buccale étaient détectés avec une fréquence de 66,62%, inversement aux États-Unis d'Amérique, où le nombre total de nouveaux cas de carcinomes spinocellulaires oraux est estimé à 47 010, ce qui représente environ 1,2% du nombre total de tumeurs malignes signalées (**Sarode et al., 2020**).

Le cancer de larynx était le deuxième cancer des VADS le plus fréquent (**Vazquez-Guillen et al., 2018**), ce qui est en accord avec l'étude de **Tamaki et al (2017)** aux États-Unis, où il représentait un quart des cancers des VADS, avec environ 12 000 cas diagnostiqués chaque année.

Le cancer du nasopharynx qui est un autre type des cancers des VADS, a une répartition géographique particulière. Il est rare en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, au Japon où l'incidence est de moins de 1/100 000. Il représente moins de 2% des carcinomes des voies aérodigestives supérieures en France. Il s'observe surtout en Chine du Sud en particulier dans la région de Canton, où les taux d'incidence peuvent atteindre 50/100 000, des taux intermédiaires sont observés en Asie du Sud-est et en Afrique du Nord. Les populations Inuits de l'Arctique ont également des taux d'incidence élevés (**Aupérin & Hill, 2005**).

La plupart des patients appartenaient à la tranche d'âge de 51 ans et plus dans les trois articles ce qui est en accord avec plusieurs études qui ont trouvé une proportion plus élevée de cas de cancers du larynx chez les patients masculins âgés de plus de 60 ans [(**Hernandez et al., 2014**) ; (**Urban et al., 2014**)].

Dans les trois articles analysés la majorité des patients étaient de sexe masculin, selon **Al-Moustafa et al., (2020<sub>b</sub>)** 91,25% étaient des hommes, ce qui est très proche de l'étude de **Vazquez-Guillen et al (2018)** dont la proportion comportait 94,9% de mexicains, parallèlement Chez la population bosniaque la proportion d'hommes était de 72,8% (**Al-Moustafa et al., 2020<sub>a</sub>**). Ceci est cohérent avec l'étude de **Yokoyama et al (2019)** qui ont trouvé que les cancers des VADS sont fréquemment détectés à un

stade précoce par un dépistage endoscopique chez les hommes japonais alcooliques. En France, la population masculine a le dix-huitième taux d'incidence le plus élevé au monde et le troisième en Europe (**Luce et al., 2011**). Les hommes sont plus susceptibles de développer un cancer du larynx que les femmes, avec une incidence respective de 4,1 contre 0,9 pour 100 000 habitants (**Chen et al., 2018**).

La consommation de tabac est la première cause connue de cancers des VADS, suivis par les infections virales par le HPV-HR et l'EBV qui sont associées au développement et/ou la progression des cancer des VADS (**Al-Moustafa et al., 2020**).

Le CIRC a établi que HPV était un important agent cancérigène humain causant le cancer des VADS (**Strycharz-Dudziak et al., 2017**) ce qui est en accord avec ces études.

L'étude d'**Al-Moustafa et al (2020<sub>b</sub>)** en Syrie, a montré que les types de HPV les plus fréquents dans le cancer des VADS étaient le 33, 16, 18, 45, 52, 58, 35, 51, et 31, ce qui est en accord avec l'étude du même auteur dans la population bosniaque, où les types retrouvés étaient le 18, 58, 45, 16, 52, 31, 51, 35 (**Al-Moustafa et al., 2020<sub>a</sub>**).

En outre, le HPV-18 était responsable de la majorité des carcinomes buccaux (45,3%) par rapport aux autres carcinomes des VADS (larynx et pharynx) (**kreimer et al., 2005**). L'étude de **Gabrielli-Fregonesi et al (2003)** a trouvé une positivité du HPV 16/18 dans 40% des lésions buccales prémalignes brésiliennes; alors qu'une autre étude n'a trouvé que 17% de positivité du HPV 16/18 dans des échantillons provenant du Colorado aux Etats-Unis (**Shroyer et al., 1991**).

Dans l'étude d'**Al-Moustafa et al (2020<sub>a</sub>)**, l'infection par l'EBV été observée dans 69,3% des cas atteints de cancer des VADS et dans une autre étude, l'EBV était observé à une forte association avec le cancer de nasopharynx (**Nguyen et al., 2020**).

Cette étude a montré une association significative entre la coprésence de l'EBV et des HPV-HR dans les VADS (**Al-Moustafa et al., 2020<sub>a</sub>**). Ces résultats, sont en accord avec une étude réalisée par **Jiang et al (2015)** où une corrélation significative a été trouvée entre l'EBV et HPV dans les cancers oropharyngées. Ces études sont en corrélation avec l'étude d'**Al-Moustafa et al (2020<sub>b</sub>)**, où la co-incidence d'HPV-HR et l'EBV est liée à un phénotype de cancer plus agressif des cancers des VADS dans la population syrienne.

Selon **Al-Moustafa et al (2020<sub>a</sub>)** le HPV-HR inhibe les modifications du

génomique de l'EBV dans les cellules orales normales et induit la récurrence lytique de l'EBV dans les cellules épithéliales en cours de différenciation, ce qui indique que la coinfection par le HPV pourrait renforcer la pathogenèse dirigée par l'EBV dans la cavité buccale. Ainsi, les coinfections par HPV-HR et l'EBV pourraient avoir un impact dans l'initiation et/ou la progression des tumeurs (**Strycharz-Dudziak et al., 2017**).

Les cancers des VADS peuvent être liés à d'autres virus à potentiel oncogène, comme le MCPV (Merkel cell polyomavirus), ce qui a été détecté dans l'étude de **Vazquez-Guillen et al (2018)**. Ce virus peut être détecté dans le tractus nasopharyngé, les amygdales, les glandes salivaires. Il peut jouer un rôle important avec le HHV-8 (Human Herpes Virus type 8), dans le développement du sarcome de kaposi (ks), une tumeur se présentant souvent dans la muqueuse buccale ou la peau; les tumeurs ks sont susceptibles de se développer dans les cellules endothéliales, en particulier dans la paroi des vaisseaux lymphatiques (**krueger et al., 2010**).

# Conclusion

Les principaux facteurs de risque des cancers des voies aérodigestives supérieures sont l'alcool et le tabac, mais il existe des oncovirus connus, qui peuvent être co-présents et coopérer dans l'initiation et la progression des carcinomes humains, y compris ceux des VADS tels que le virus d'Epstein-Barr et le virus du papillome humain [(Lescaille et al., 2011) ; (Al-Moustafa et al., 2020)].

Cliniquement, les tumeurs des VADS positives pour le HPV ou l'EBV sont plus radiosensibles que les tumeurs associées au tabac et à l'alcool (Nathan et al., 2016). Les cancers viraux restent beaucoup moins dangereux que les cancers spontanés, car en général, une cellule infectée par n'importe quel agent pathogène produira des antigènes spécifiques, ce qui alertera les défenses immunitaires (Haddad, 2000), d'où l'intérêt de la recherche des virus dans les cancers.

A la fin de cette étude, il a été constaté que chez la population bosniaque, l'EBV et les HPV-HR étaient co-présents dans 34,7 % des cancers des VADS et étaient fortement associés à un stade tumoral avancé du cancer des VADS, ce qui suggère que ces oncovirus peuvent coopérer dans la progression de ce cancer. En parallèle, 31,2% des échantillons étaient positifs à la fois pour le HPV et l'EBV dans la population syrienne.

Le cancer de larynx qui est l'un des types des cancers des VADS a été étudié dans la population mexicaine où l'infection par le HPV a été détectée dans 47,7% et l'EBV dans 27,7%.

Des progrès remarquables continuent d'être réalisés dans la lutte mondiale contre le cancer en empêchant la propagation de ces virus, en développant et en distribuant des vaccins sûrs et efficaces contre eux, et en identifiant les mécanismes oncogènes utilisés par ces virus, permettant ainsi le développement de nouvelles options de traitement pour ces tumeurs malignes humaines associées à des virus (Tao et al., 2016).

Comme perspective de ce travail, il sera intéressant d'étudier la présence de ces virus dans la population algérienne et plus particulièrement dans la région de Tlemcen, pour avoir le rôle de la coopération entre le HPV-HR, HPV-BR et l'EBV dans la progression des cancers des VADS, et d'autres cancers viro-induites.

# **Références bibliographiques**

1. **Agius, G., Dufour, X., Beby-Defaux, A.** Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS). *Revue francophone des laboratoires*, 2011, Vol. 434, pp. 65-75.
2. **Agulnik, M.** Head and Neck Cancer. *Bod-Books on Demand*, 2012, 73 p.
3. **Al-Moustafa, AE., Gupta, I., Ghabreau, L., Al-Thawadi, H., Yasmeen, A., Vranic, S., Malki, MI.** Co-occurrence of Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus Is Associated With High to Intermediate Tumor Grade in Human Head and Neck Cancer in Syria. *Frontiers in Oncology*, 2020, Vol. 10, 1016p.
4. **Al-Moustafa, A., Vranic, S., Batist, G., Malki, M., Yasmeen, A., Aboukassim, T., Skenderi, F., Jabeen, A., Gupta, I., Al-Thawadi, H.** Co-presence of human papillomaviruses and Epstein-Barr virus is linked with advanced tumor stage: a tissue microarray study in head and neck cancer patients. *Cancer Cell International*, 2020, Vol. 20, 361p.
5. **Andres, E.** Carences vitaminiques. *Nutrition clinique pratique*, 2011, pp. 141-150.
6. **Aubin, F., Pretet, JL., Mouglin, C., Riethmuller, D.** Infection a papillomavirus humains. *In Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2007, Vol. 134(1), pp. 94-99.
7. **Auperin, A., Hill, C.** Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*, 2005, Vol.9, pp.1-7
8. **Auperin, A., Melkane, A., Luce, D., Temam, S.** Épidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures1. *La Lettre du cancérologue*, 2011, Vol. 20(2), pp. 102-6.
9. **Ayee, R., Ofori, MEO., Wright, E., Quaye, O.** Epstein Barr virus associated lymphomas and epithelia cancers in humans. *Journal of Cancer*, 2020, vol. 11(7), pp. 1737-1750.
10. **Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Altieri, A., Coglianò, V.** Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Oncology*, 2007, Vol. 8(4), pp. 292-293.
11. **Badoual, C., Péré, H., Cros, J., Roussel, H.** Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures: quoi de neuf en 2009. *In Annales de pathologie*, 2009, Vol. 29(4), pp. 265-273.
12. **Balfour, HH., Odumade, OA., Hogquist, KA.** Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical microbiology reviews*, 2011, Vol. 24(1), pp. 193-209.

13. **Bodily, J., Laimins, LA.** Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends in microbiology*, 2011, Vol. 19(1), pp. 33-39.
14. **Bonnez, W.** Guide to genital HPV diseases and prevention. *CRC Press*, 2019.
15. **Bourgault-Villada, I.** Vaccination anti-Papillomavirus Humains: principes et état d'avancement. *La Revue de médecine interne*, 2007, Vol. 28(1), pp. 22-27.
16. **Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Rebecca L., Siegel, RL., Lindsey, A., Torre, LA., Jemal, A.** Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN*, 2018, Vol. 68, pp. 394-424.
17. **Burley, M., Roberts, S., Parish, JL.** Epigenetic regulation of human papilloma virus transcription in the productive virus life cycle. *In Seminars in immunopathology*, 2020, Vol. 42, pp. 159-171.
18. **Carpén, T., Syrjänen, S., Jouhi, L., Randen-Brady, R., Haglund, C., Mäkitie, A., Mattila, PS., Hagström, J.** Epstein–Barr virus (EBV) and polyomaviruses are detectable in oropharyngeal cancer and EBV may have prognostic impact. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2020, Vol. 69, pp. 1615-1626
19. **Chen, AY., Cohen, N., Fedewa, S.,** (Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2018, Vol. 30(4), pp. 381-395.
20. **Chien, YC., Chen, JY., Liu, MY., Yang, IM., Hsu, MM., Chen, CJ., Yang, CS.** Serologic markers of Epstein–Barr Virus infection and Nasopharyngeal Carcinoma in Taiwanese men. *New England Journal of Medicine*, 2001, Vol. 345(26), pp. 1877-1882.
21. **Chua, ML., Wee, JT., Hui, EP., Chan, AT.** Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 2016, Vol. 387(10022), pp. 1012-1024.
22. **Cobo, F.** Human Papillomavirus Infections: From the Laboratory to Clinical Practice. 1<sup>ère</sup> édition. Elsevier Science, 2012, 5p.
23. **Dahan, M., Duperray, M., Binois, E., Bailly, A., Barnoud, D., Bruyas, A., Delubac, H., Faraldi, M., Gautier, H., Geslot, S., Grall, P., Malard, O., Morinière, S., Perardel, A., Wojcik, T., Zwetyenga, N., Negellen, S.** Les traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures. Collection Guide patients Cancer info, INCa. France, 2018, 8 p.

24. **Dalstein, V., Briolat, J., Birembaut, P., Clavel, C.** Méthodes de PCR. Apport de l'Amplificor et du génotypage. In *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer, Paris, 2007, pp. 47-53.
25. **De-Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., Plummer, M.** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*, 2012, Vol. 13(6), pp. 607–615.
26. **Deneuve, S.** cancer de nasopharynx. Department cancer et environnement, 2019.
27. **Doorbar, J.** Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*, 2006, Vol. 110(5), pp. 525-541.
28. **Doorbar, J.** The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*, 2005, vol. 32, pp. 7-15.
29. **Doorbar, J., Jenkins, D., Stoler, MH., Bergeron, C.** Biology of the Human Papillomavirus Life Cycle: The Basis for Understanding the Pathology of Precancer and Cancer. In *Human Papillomavirus*, 2020. Chapter 5. pp. 67-83.
30. **D'Souza, G., Dempsey, A.** The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Preventive medicine*, 2011, Vol. 53, pp. s5-s11.
31. **El-Maazouzi, S.** Genotypes du papillomavirus humain circulant chez les femmes de la region de kenitra. Th. Doc: Médecine. faculté de médecine et de pharmacie-rabat, 2020.
32. **Farrell, PJ.** Epstein–Barr Virus and Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2019, Vol. 14, pp. 29-53.
33. **Faulkner, GC., Krajewski, AS., Crawford, DH.** The ins and outs of EBV infection. *Trends in microbiology*, 2000, vol. 8(4), pp. 185-189.
34. **Ferlay, J., Shin, HR., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, DM.** Estimates of world wide burden of cancer in 2008. Globocan 2008. *International journal of cancer*, 2010, Vol, 127, pp. 2893-917.
35. **Fernandes, JV., Araújo, JMG., Fernandes, TM.** Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access Journal of Clinical Trials*, 2013, Vol. 5, pp. 1-12.
36. **GabrielliFregonesi, PA., Teresa, DB., Duarte, R A., Neto, CB., de Oliveira, MRB., Soares, CP.** p16INK4A immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2003, Vol. 51(10), pp. 1291-1297.

37. **Gao, P., Lazare, C., Cao, C., Meng, Y., Wu, P., Zhi, W., Lin, S., Wei, J., Hang, X., Chen, G., Hu, J., Ma, D., Wu, P.** Immune checkpoint inhibitors in the treatment of virus-associated cancers. *Journal of hematology & oncology*, 2019, Vol. 12(1), pp. 1-10.
38. **Garbuglia, AR., Lapa, D., Sias, C., Capobianchi, MR., Del-Porto, P.** The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Frontiers in immunology*, 2020, Vol. 11, 188 p.
39. **Goedert, J.J.** Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention. Viral Epidemiology Branch, National Cancer Institute Rockville, MD. Humana Press. Totowa, New Jersey, 2000, 42 p.
40. **Gonthier, C., Desportes, C., Pretet, JL., Azaïs, H., Uzan, C., Mergui, JL., Canlorbe, G.** HPV testing in the screening and follow-up of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*, 2019, Vol. 47(10), pp. 747-752
41. **Graham, SV.** The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical science*, 2017, Vol. 131(17), pp. 2201-2221.
42. **Grosjean, J., Clave, D., Archambaud, M., Pasquier, C.** Bactériologie et virologie pratique. 2<sup>ème</sup> édition. Bruxelles: De Boeck Supérieur, 2011, pp. 227-242-243.
43. **Guidry, TJ., Scott, SR.** The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus research*, 2018, Vol. 231, pp. 139-147.
44. **Hadad, M.** Le déclin du cancer: au carrefour des connaissances en cancérologie médecine parallèle et officielle. Éditions Fractal, 2000, 17p.
45. **Hamilton-Dutoit, SJ., Therkildsen, MH., Nielsen, NH., Jensen, H., Hansen, JPH., Pallesen, G.** Undifferentiated carcinoma of the salivary gland in Greenlandic Eskimos: demonstration of Epstein-Barr virus DNA by in situ nucleic acid hybridization. *Human pathology*, 1991, Vol. 22(8), pp. 811-815.
46. **Hanto, DW.** Classification of Epstein-Barr Virus–Associated Post transplant Lymphoproliferative Diseases: Implications for Understanding their Pathogenesis and Developing Rational Treatment Strategies. *Annual Review Medicine*, 1995, Vol. 46(1), pp. 381-394.
47. **Hantz, S.** Papillomavirus humains: dépistage et prévention. *Dossier scientifique: Les infections sexuellement transmissibles*, 2021, Vol. 530, pp. 60-70.

48. **Hardie, DR.** Human c-herpesviruses: A review of 2 divergent paths to oncogenesis. *Transfusion and Apheresis Science*, 2010, Vol. 42, pp. 177–183.
49. **Hernandez , BY., Goodman, MT., Lynch, CF., Cozen, W., Unger, ER., Steinau, M., Thompson, T., Saber, MS., Altekruise, SF., Lyu, C., Saraiya, M.** HPV typing of cancer work group. Human papillomavirus prevalence in invasive laryngeal cancer in the United States. *PLOS ONE*, 2014, Vol. 9, e115931p.
50. **Herrero, R., González, P., Markowitz, LE.** Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*, 2015, Vol. 16, pp. e206-e216.
51. **Hitzeroth, I., Chabeda, A., Yanez, RJ., Lamprecht, R., Meyers, AE., Rybicki, EP.** Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Research*, 2018, Vol. 5, pp. 46-58.
52. **Jiang, R., Ekshyyan, O., Moore-Medlin, T., Rong, X., Nathan, S., Gu, X., Abreo, F., Rosenthal, EL., Shi, M., Guidry, JT., Scott, SR., Hutt-Fletcher, LM.,Nathan, OC.** Association between human papilloma virus/Epstein–Barr virus coinfection and oral carcinogenesis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2015, Vol. 44, pp. 28–36.
53. **Kara-Mostefa, A., Zatla, F., Schneider, V., Nicolas, JC., Pendeven, CL.** Comparaison de trois trousse de tests rapides d'agglutination sur lame pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse. *Revue Francaise des Laboratoires*, 2003, Vol. 357, pp. 61-64.
54. **Karray-Hakim, H., Ayadi, W., Feki-Berrajah, L.** Mise au point sur les marqueurs du virus D'Epstein-Barr utilises pour le diagnostic primaire du cancer du cavum et la détection de rechute ou métastases après traitement. *Revue Tunisie infectiologie*, 2009, Vol. 3(1), pp. 1-5.
55. **Kreimer, AR., Clifford, GM., Boyle, P., Franceschi, S.** Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer EpidemiolBiomarkPrev*, 2005, Vol. 14(2), pp. 467–75.
56. **Krueger, H., Stuart, G., Gallagher, R., Williams, D., Kerner, J.F.** HPV and Other Infectious Agents in Cancer.1<sup>st</sup> edition. Opportunities for Prevention and Public Health. New York, 2010, pp. 9-385.
57. **Kutok, JL., Wang, F.** Spectrum of Epstein-Barr Virus–Associated Diseases. *The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2006, Vol. 1, pp. 375-404.

58. **Lagiou, P., Georgila, C., Minaki, P., Ahrens, W., Pohlabeledn, H., Benhamou, S., Bouchardy, C., Slamova, A., Schejbalova, M., Merletti, F., Richiardi, L., Kjaerheim, K., Agudo, A., Castellsague, X., Macfarlane, TV., Macfarlane, GJ., Talamini, R., Barzan, L., Canova, C., Sinomato, L., Lowry, R., Conway, D. I., Mckinney, PA., Znaor, A., McCarton, BE., Healy, C., Nelis, M., Metsplu, A., Marron, M., Hashibe, M., Brennan, PJ.** Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe: the ARCAGE project: study samples and data collection. *European Journal of Cancer Prevention*, 2009, Vol. 18(1), pp. 76-84.
59. **Laimins, LA., Hebner, CM.** Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Reviews in medical virology*. 2006, Vol. 16(2), pp. 83-97.
60. **Lambert, PF., Makielski, RK., Lee, D., Lorenz, DL., Nawandar, MD., Chiu, YF., Kenney, CS.** Human papillomavirus promotes Epstein-Barr virus maintenance and lytic reactivation in immortalized oral k eratinocytes. *Virology*, 2016, Vol. 495(2016), pp. 52-62.
61. **Lambert, PF., Nakahara, T., Peh, W. L., Doorbar, J., Lee, D.** Human papillomavirus type 16 E1 E4 contributes to multiple facets of the papillomavirus life cycle. *Journal of virology*, 2005, Vol. 79(20), pp. 13150-13165.
62. **Lepiller, Q., Puget, L., Debernardi, A., Pr etet, JL.** Infections   papillomavirus humains et lésions associées. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2021, Vol. 34(3), pp. 122-129.
63. **Lescaille, G., Descroix, V., Az rad, J.** Papillomavirus et cancers des VADS. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 2011, vol. 112(3), pp. 160-163.
64. **Lescaille, G., Eruenwein, D., Toledo, R.** Cancers de la cavité buccale: dépistage des facteurs de risqué. In *EMC, traité de médecine Akos*, 2010, pp. 7-1115.
65. **Lui, VWY., Lo, KW., Ngan, HL., Wang, L.** Genomic Landscapes of EBV-Associated Nasopharyngeal Carcinoma vs. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Cancers*, 2018, Vol. 10(7), 210 p.
66. **Mammette, A.** Virologie médicale. 1 re édition. *Presses universitaires de Lyon*, Lyon, 2002.
67. **Mantovani, F., Banks, L.** The Human Papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*, 2001, Vol. 20, pp. 7874-7887.
68. **Marchetti, S.** Oropharyngeal Cancer: A Literature Review, 2017.

69. **Maréchal, V., Piolot, T.** Le Virus Epstein-Barr : Structure et Cycle Biologique. *Revue Française des Laboratoires, Dossier Scientifique: virus Epstein-Barr et pathologies associées*, 2001, Vol. 337, pp. 25-31.
70. **Marelle, L., Rea, D., Raphaël, M.** Le virus d'Epstein-Barr et les proliférations lymphoïdes. *SYNTHÈSE médecine/sciences*, 1993, Vol. 9, pp. 693-700.
71. **Maver, PJ., Poljak, M.** Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, Vol. 26(5), pp. 579-583.
72. **McLaughlin-Drubin, ME., Münger, K.** The human papillomavirus E7 oncoprotein. *Virology*, 2009, Vol. 384, pp. 335-344.
73. **Mesri, AE., Feitelson, AM., Munger, K.** Human Viral Oncogenesis: A Cancer Hallmarks Analysis. *Cell Host & Microbe*, 2014, Vol. 15, pp. 266-282.
74. **Miles, BA., Garneau, JC., Bakst, RL.** Hypopharyngeal cancer: a state of the art review. *Oral oncology*, 2018, Vol. 86, pp. 244-250.
75. **Moody, CA., Mac, M.** Epigenetic Regulation of the Human Papillomavirus Life Cycle. *Pathogens*. 2020, Vol. 9(6), pp. 483
76. **Moschini, M., Shariat, SF., Roupret, M., Montorsi, F., Briganti, A., Lminervini, A., Xylinas, E., Rink, M., Francesco, S., Campi, R., Stangl-Kremser, J., Ferro, M., Cacciamani, GE., Muto, G., Mari, A., Tellini, R.** Impact of Smoking Habit on Perioperative Morbidity in Patients Treated with Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Association of Urology*, 2020, Vol. 20, pp. 9311-2588.
77. **Münz, C.** Latency and Lytic replication in Epstein-Barr virus associated oncogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, Vol. 17, pp. 691-700.
78. **Nathan, CAO., Scott, RS., Shi, R., Harrison, L., Rong, X., Yali, J., Ekshyyan, O., Anandharaj, A.** EBV and not HPV sensitizes tobacco associated head and neck cancer cell line FaDu to radiotherapy. *Actaoto-laryngologica*, 2016, Vol. 136(4), pp. 354-362.
79. **Nguyen, S., Kong, T., Berthelet, E., Ng, T., Prisman, E.** A Unique Case of Primary EBV-Positive, HPV-Negative Nasopharyngeal Carcinoma Located in the Tonsil. *Head and Neck Pathology*, 2020, pp. 1-6.
80. **Niedobitek, G., Agathangelou, A., Herbst, H., Whitehead, L., H-Wright, D., S-Young, L.** Epstein Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: Virus

- latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathology*, 1997, Vol. 182, pp. 151-159.
81. **Paré, A., Joly, A.** Cancers de la cavité buccale: facteurs de risque et prise en charge. *La Presse Médicale*, 2017, Vol. 46(3), pp. 320-330.
  82. **Parks, PJ.** Human papillomavirus Diseases and Disorders. *Compact research series*, 2014, Vol. 168, pp. 15-367.
  83. **Petersson, F.** Nasopharyngeal carcinoma: a review. In *Seminars in diagnostic pathology*, 2015, Vol. 32(1), pp. 54-73.
  84. **Pieter, J., John, AM.** Surgical Pathological Anatomy of Head and Neck Specimens. 1<sup>ère</sup> édition. University Hospital, Department of Pathology, Department of Otorhinolaryngology, London, 1999, 5 p.
  85. **Poljak, M., Kocjan, BJ., Oštrbenk, A., Seme, K.** Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of Clinical Virology*, 2016, Vol. 76, pp. s3-s13.
  86. **Polman, NJ., Snijders, PJF., Kenter, GG., Berkhof, J., Meijer, CJLM.** HPV-based cervical screening: rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Preventive medicine*, 2018, Vol. 119, pp. 108-117.
  87. **Rivera, C.** Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, Vol. 8(9), pp. 11884-11894.
  88. **Rühl, J., Münz, C., Leung, SC.** Vaccination against the Epstein–Barr virus. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, Vol. 77, pp. 4315-4324.
  89. **Santoro, A., Pannone, G., Papagerakis, S., Muzio, LL., De Rosa, G., Bufo, P.** The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infectious agents and cancer*, 2011, Vol. 6(1), pp. 1-11.
  90. **Sarode, G., Maniyar, N., Sarode, SC., Jafer, M., Patil, S., Awan, KH.** Epidemiologic aspects of oral cancer. *Disease-a-Month*, 2020, 100988 p.
  91. **Segondy, M.** Classification des papillomavirus (HPV). *Revue francophone des laboratoires*, 2008, Vol. 2008(405), pp. 23-25.
  92. **Seitz, HK., Pöschl, G.** alcohol and cancer. *Alcohol & Alcoholism*, 2004, Vol. 39(3), pp. 155–165.
  93. **Sinha, S., Gajra, A.** Nasopharyngeal Cancer. *Start Pearls Publishing, Treasure Island*, 2021.

94. **Steinbach, A., Riemer, AB.** Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *International journal of cancer*, 2018, Vol. 142(2), pp. 224-229.
95. **Strycharz-Dudziak, M., Drop, B., Kliszczewska, E., Polz-Dacewicz, M.** Coinfection with Epstein - Barr virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in laryngeal, oropharyngeal and oral cavity cancer. *International journal of molecular science*, 2017, vol. 18, pp. 2752.
96. **Syrjänen, S., Syrjänen, K.** HPV in Head and Neck Carcinomas: Different HPV Profiles in Oropharyngeal Carcinomas – Why?. *Acta cytologica*, 2019, Vol. 63(2), pp. 124-142.
97. **Tamaki, A., Miles, BA., Lango, M., Kowalski, L., Zender, CA.** AHNS Series: Do you know your guidelines? Review of current knowledge on laryngeal cancer. *Head & neck*, 2017, Vol. 40(1), pp. 170-181.
98. **Tanaka, TK., Alawi, F.** Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dental Clinics*, 2017, Vol. 62(1), pp. 111-120.
99. **Tao, YG., Cao, Y., Shi, Y., Peng, SL., Yang, LF., Chen, X.** Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis. *Chinese journal of cancer*, 2016, Vol. 35(16), pp. 1-9.
100. **Treviño-González, JL., CavazosCavazos, L., Solo-Galindo, GA.** Laryngeal cancer update: A review. *Annals of Otolaryngology and Rhinology*, 2017, Vol. 4(6), 1184p.
101. **Tselis, A., Jenson, B.H.** Epstein–Barr Virus. 1<sup>st</sup> edition. *CRC Press*, New York, London, 2006, pp. 21-39.
102. **Tsurumi, T., Fujita, M., Kudoh, A.** Latent and Lytic Epstein-Barr virus replication strategies. *Reviews in medical virology*, 2004, Vol. 15, pp. 3-15.
103. **Urban, D., Corry, J., Rischin, D.** What is the best treatment for patients with humanpapillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer?. *Cancer*, 2014, Vol. 120(10), pp.1462-1470.
104. **Vazquez-Guillen, JM., Palacios-Saucedo, GC., Rivera-Morales, LG., Alonzo-Morado, MV., Burciaga-Bernal, SB., Montufar-Martinez, M., Ortiz-Lopez, R., Gonzalez-Villasana, V., Martinez-Torres, AC., Serna-Hernandez, JC., Hernandez-Martinez, SJ., Castelan-Maldonado, EE., Zavala-Pompa, A., Montalvo-Bañuelos, MS., Ricardo Garcia-Cabello, R., Sanchez-Fresno, EC., Rodriguez-Padilla, C.** Infection and coinfection by human papillomavirus, Epstein-

Barr virus and Merkel cell polyomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective study. *Academic editor: Elliot Lefkowitz*, 2018, Vol. 6, 5834 p.

**105. Weiss, BG., Ihler, F., Wolff, HA., Schneider, S., Canis, M., Steiner, W., Welz, C.** Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head & neck*, 2017, Vol. 39, pp. 1631-1638.

**106. Yokoyama, A., Omori, T., Yokoyama, T.** Changing trends in cancer incidence of upper aerodigestive tract and stomach in Japanese alcohol-dependent men (1993-2018). *Cancer medicine*, 2020, Vol. 9(2), pp. 837-846.

## ملخص

تمثل سرطان الجهاز الهوائي الهضمي العلوي (VADS) معضلة صحية عامة كبرى، حيث تحتل المركز السادس عالمياً من بين تشخيص السرطانات. من أهم مسبباتها التسمم الكحولي أو التبغ أو كلاهما معاً وتليها العدوى الفيروسية، بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) وفيروس إبشتاين بار (EBV) اللذان يرتبطان بظهور هذه السرطانات وتطورها وتعاقبها. كما أنهما يصيبان ويتكاثران في خلايا الجهاز الهضمي العلوي. الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة تحليلية تستند إلى ثلاث مقالات حول العدوى المشتركة بفيروس الورم الحليمي البشري وفيروس إبشتاين بار على المجموعات السكانية البوسنية السورية والمكسيكية. تم إجراء هذه الدراسة بواسطة التحليلات الجزيئية: تقنية PCR وشرائح ADN وكذلك عن طريق الكيمياء المناعية (IHC).

تمت هذه الدراسة على فئات عمرية مختلفة من 64 - 54 سنة، معظمهم ذكورا، حيث جاءت النتائج على النحو التالي: نسبة الإصابة بسرطان تجويف الفم 66.62٪، يليها سرطان الحنجرة الذي يعد ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً وبنسب متقاربة: المجموعات السكانية البوسنية 34.7٪، السورية 31.2٪ والمكسيكية 46.3٪. ووجدوا أن هذه الفيروسات مرتبطة بمرحلة الورم وتقدمه، مما يشير إلى أن فيروسات الأورام هذه قد تتعاون في تطور هذا السرطان.

من الناحية السريرية، تعد هذه السرطانات أكثر حساسية للإشعاع من الأورام المرتبطة بالتبغ والكحول، ومن ثم الاهتمام بإجراء دراسات مماثلة لفهم دور التعاون الموجود بين فيروس الورم الحليمي البشري HPV وإبشتاين بار EBV في تطور سرطانات VADS. **الكلمات المفتاحية:** فيروس الورم الحليمي البشري، إبشتاين بار، سرطانات الجهاز الهوائي الهضمي العلوي، عدوى.

## Résumé

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent un problème de santé publique. Ils se situent actuellement à la sixième place mondiale parmi les cancers. L'intoxication alcoolique et/ou tabagique est la première cause connue de cancers des VADS, suivis par les infections virales principalement par le papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR) et l'Epstein Barr virus (EBV) qui sont associés au développement et/ou la progression de ces cancers.

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude de synthèse à partir de trois articles sur la coinfection par l'HPV et l'EBV dans les cancers des VADS dans une population bosniaque, syrienne et mexicaine. La détection des virus a été réalisée par des analyses moléculaires par PCR, puce à ADN tissulaires (TMA) ainsi que par l'immunohistochimie (IHC).

La plupart des patients appartenaient à la tranche d'âge de 54- 64 ans et la majorité était de sexe masculin. Avec une fréquence des cancers de la cavité buccale qui ont été détectés dans 66,62%, suivie par cancer de larynx qui est le deuxième cancer des VADS le plus fréquent. Il a été constaté que l'EBV et le HPV sont co-présents dans les cancers des VADS avec des pourcentages rapprochés: population bosniaque 34,7%, population syrienne 31,2%, population mexicaine 46,3%; et est fortement associé à un stade tumoral avancé du cancer, ce qui suggère que ces oncovirus peuvent coopérer dans la progression de ce cancer.

Cliniquement, ces cancers sont plus radiosensibles que les tumeurs associées au tabac et à l'alcool d'où l'intérêt de réaliser des études similaires pour mieux comprendre le rôle de la coopération entre le HPV et l'EBV dans la progression des cancers des VADS.

**Mots clés:** HPV, EBV, Cancer des VADS, Coinfection

## Abstract

Cancers of the upper aerodigestive tract (UADT) are a public health problem. They are currently the sixth most common cancer worldwide. Alcohol and/or tobacco Intoxication is the first known cause of cancers of the upper aerodigestive tract, followed by viral infections, mainly high-risk human papillomavirus (HPV-HR) and Epstein Barr virus (EBV), which are associated with the development and/or progression of these cancers.

The aim of this work is to conduct a review of three articles on HPV and EBV coinfection in VADS cancers in a Bosnian, Syrian and Mexican population. This research was carried out by molecular analysis using PCR, tissue microarray (TMA) and immunohistochemistry (IHC).

Most of the patients were in the age group 52-64 years and the majority were male. With a frequency of oral cavity cancers that were detected in 66.62%, followed by laryngeal cancer which is the second most frequent VADS cancer. It was found that EBV and HPV are co-present in VADS cancers with a close percentage: Bosnian population 34.7%, Syrian population 31.2%, Mexican population 46.3%; and is strongly associated with advanced tumor stage of the cancer, suggesting that these oncoviruses may cooperate in the progression of this cancer.

Clinically, these cancers are more radiosensitive than tumors associated with tobacco and alcohol, hence the interest in conducting similar studies to better understand the role of cooperation between HPV and EBV in the progression of VADS cancers.

**Keywords:** HPV, EBV, VADS cancer, Coinfection.