

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



Laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire,
au biomédical et à l'environnement
« LAMAABE »

THÈSE

Présentée par

M^{me} KHOUANI Abia

En vue de l'obtention du diplôme de doctorat en Microbiologie

Étude épidémiologique et moléculaire des cancers des voies aérodigestives supérieures dans une région de l'ouest Algérien

Soutenu Le :18/10/2025

Devant le jury :

HASSAINE Hafida	Pr	Présidente	Université Tlemcen
CHABNI Nafissa	Pr	Examinatrice	Université Tlemcen
BELHADJ Amina	MCA	Examinatrice	Université Oran
BACHIR BOUIADJRA Chahrazed	MCA	Examinatrice	Université Sidi Belabes
BOUBLENZA Lamia	Pr	Directrice de thèse	Université Tlemcen

Année universitaire : 2024-2025

Dédicace

C'est avec amour, respect et une immense gratitude que je dédie ce travail :

À mon très cher pays, l'**Algérie**, terre de mes racines et de mon cœur.

En hommage à mon **cher papa**,
Que le Tout-Puissant vous accorde Sa miséricorde infinie et vous accueille dans Son paradis
éternel.

À la plus précieuse richesse de ma vie, ma chère mère **Chérifa Aissa Mamoune**,
En reconnaissance de ton amour infini, de tes sacrifices inestimables et de tes précieux
conseils qui m'ont toujours guidée vers la réussite. Je t'aime maman... Tu es un véritable
diamant aux yeux de tes enfants.

À ma très chère tante **Rahma Ziane**,
Tu es pour moi une seconde maman. Je t'aime profondément.

À ma chère tante **Hadja Yamina**,
Merci pour ta présence constante et ton soutien indéfectible. Je t'aime très fort et je te
souhaite une vie remplie de santé et de bonheur.

À mon époux bien-aimé, **Nassim**,
Mon partenaire dans la vie et dans chaque étape de ce parcours, merci de croire en moi, de
m'épauler et de m'inspirer à toujours me dépasser. Les mots ne suffiront jamais à exprimer
ma gratitude.

À mon petit prince, **Iyad**,
Que ce travail devienne pour toi un symbole de fierté et un souffle d'inspiration pour demain.

À mes frères adorés, **Iheb et Radouane**,
Modèles de ténacité, de vaillance et de générosité

À ma sœur douce et aimante, **Besma**,
Que Dieu te comble de santé, de paix et de bonheur.

À ma belle-mère bien-aimée **Rabia**, et à mon beau-père respecté **Abdelkader**,
Que Dieu vous accorde santé et joie, et qu'Il vous bénisse pour voir vos enfants et petits-
enfants réussir.

À mes beaux-frères **Younes et Anis**,
Qui ont toujours été pour moi comme des frères. Je vous aime.

À ma belle-sœur **Abla** et à ses enfants **Yacine et Alaa**,
Je vous souhaite une vie remplie de bonheur, de réussite et de prospérité

A toute ma famille.

A tous mes amies.

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment

Remerciements

Avant toute autre parole, je remercie **ALLAH**, le **Tout-Puissant**, pour m'avoir offert la grâce de poursuivre mes études, d'avancer sur le chemin de la science et du savoir, et de m'avoir accordé la force ainsi que la patience nécessaires pour mener à terme ce mémoire, y compris dans les épreuves les plus ardues.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de thèse **Madame Boublenza-Ghembaza, Professeur** à l'Université de Tlemcen, pour la bienveillance, la disponibilité et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail. Ce fut un véritable honneur de travailler sous votre direction. J'y ai trouvé bien plus qu'un encadrement académique : j'ai trouvé une conseillère attentive, un guide éclairé, toujours présente avec gentillesse, sourire et bienveillance. Votre rigueur scientifique, votre professionnalisme exemplaire ainsi que vos grandes qualités humaines forcent l'admiration et le respect. Vous êtes, et resterez pour moi, un modèle de droiture et d'exigence dans l'exercice de votre noble métier. Veuillez recevoir, chère Maître, à travers ce modeste travail, l'expression de ma profonde reconnaissance, de mon estime sincère et de mes plus respectueux remerciements.

C'est avec un profond respect et une sincère gratitude que j'adresse mes remerciements à **Madame HASSAINE Hafida, Professeur** à l'Université de Tlemcen. C'est avec une émotion particulière que je salue celle qui fut non seulement une enseignante remarquable, mais également une source constante d'inspiration au cours de mon parcours universitaire. Son exigence académique, sa bienveillance, et la profondeur de son engagement pédagogique ont laissé en moi une empreinte durable. Je lui suis profondément reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir accordé à mon travail toute son attention. Son regard éclairé et ses remarques pertinentes ont enrichi cette recherche et lui ont donné tout son sens.

Je remercie sincèrement **Madame CHABNI Nafissa, Professeur** à l'Université de Tlemcen, pour sa bienveillance et l'aide précieuse qu'elle m'a apportée au cours de ce parcours. Sa disponibilité et ses encouragements m'ont été d'un grand soutien. Je lui suis également très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie du jury de soutenance.

Je souhaite également remercier **Madame BELHADJ Amina**, Maître de conférences A à l'Université d'Oran, et **Madame BACHIR BOUIADJRA Chahrazed**, Maître de conférences A à l'Université de Sidi Bel Abbès, d'avoir accepté de faire partie du jury d'évaluation de cette thèse. Je suis honorée de votre présence.

C'est avec une vive reconnaissance que je remercie les médecins des laboratoires d'anatomopathologie de Tlemcen et d'Aïn Témouchent, en particulier au Dr **BEN YELES**, chef de service au CHU Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen, au Dr **BENCHOK**, au Dr **KHARAF**, ainsi qu'au Professeur **BELATBI**, chef de service d'anatomopathologie à l'hôpital Dr Benzerdjeb d'Aïn Témouchent, pour leur disponibilité et leur précieuse contribution, qui ont grandement facilité la réalisation de certaines étapes de ce travail.

Je remercie également les médecins des laboratoires privés, notamment Madame **SARI HASSOUN**, Madame **KHEBASS** et Monsieur **SAIM**, pour leur aide active dans la collecte des échantillons.

Je remercie vivement mon collègue **ZATLA Ilyes** pour sa disponibilité constante et son esprit de collaboration. Il n'a jamais hésité à m'apporter son aide chaque fois que cela était nécessaire, et je lui en suis profondément reconnaissante.

Je remercie l'ensemble des membres du laboratoire **LAMAABE**, au sein duquel j'ai eu le privilège de réaliser la majeure partie de mon parcours de recherche, entourée d'une équipe dynamique, engagée et chaleureuse.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude au directeur du laboratoire **WIRAGEN** et à toute son équipe pour leur précieuse collaboration, dont le soutien scientifique a été essentiel à l'aboutissement de cette recherche.

Je n'oublie pas non plus **toutes les personnes**, qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse. À chacun d'entre vous, je dis : **merci du fond du cœur.**

ملخص

تشكل سرطانات الجهاز الهضمي العلوي (VADS) مشكلة صحية عامة كبيرة، سواء في الجزائر أو على الصعيد العالمي. وقد اشتهر في أن عدة عوامل مسببة للمرض قد ساهمت في تطوره، من بينها فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) وفيروس إبشتاين-بار (EBV) اللذان يرتبطان بشكل خاص بسرطانات البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي. وفي هذا السياق، هدفت هذه الدراسة، من ناحية، إلى تقييم الملامح الوبائية لسرطانات الجهاز الهضمي العلوي في غرب الجزائر على مدى سبع سنوات (2012-2019)، ومن ناحية أخرى، إلى استكشاف الدور المحتمل لفيروس HPV و EBV في هذه السرطانات من خلال تحليل جزيئي أجري على عينات ورمية مثبتة ومغلقة بالبارافين.

أجريت الدراسة الوبائية استناداً إلى البيانات السريرية التي تم جمعها بين عامي 2012 و2019 وتم تحليلها باستخدام برامج SPSS الإصدار 23 وMicrosoft Excel®. تم تسجيل ما مجموعه 1124 حالة من حالات سرطانات الجهاز التنفسي العلوي وتصنيفها وفقاً للمعايير الديموغرافية والتشريحية. ولأغراض التحليل الجزيئي، تم اختيار 53 عينة FFPE بعد إزالة الشمع من شرائح الأنسجة، تم استخراج الحمض النووي ثم خضع لتضخيم بوليميراز متسلسل (PCR) يستهدف مناطق محددة من جينومات فيروس الورم الحليمي البشري وفيروس إبشتاين بار. ثم تم عرض منتجات التضخيم عن طريق الرحلان الكهربائي على هلام الأغاروز من أجل الكشف عن وجود أي تسلسلات فيروسية.

أظهر التحليل الوبائي ارتفاعاً في معدل الإصابة في عام 2017، مع غلبة سرطانات الحنجرة (60,3%). كان الذكور هم الأكثر تضرراً (75% من الحالات)، وكانت غالبية المرضى في سن 60 عاماً فأكثر. فيما يتعلق بالتحليل الجزيئي، لم تكشف اختبارات PCR التي أجريت على 53 عينة FFPE عن أي وجود للحمض النووي الفيروسي، سواء لفيروس الورم الحليمي البشري أو فيروس إبشتاين بار. تشير هذه النتائج إلى عدم وجود تورط مباشر لهذين الفيروسين في العينات الورمية التي تمت دراستها.

على الرغم من أن العديد من الدراسات أظهرت الدور المسرطن لفيروس الورم الحليمي البشري وفيروس إبشتاين بار في بعض أنواع سرطانات الجهاز التنفسي العلوي، ولا سيما سرطانات البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي، فإن نتائج دراستنا لم تؤكد هذه العلاقة في سكان غرب الجزائر. ويمكن تفسير عدم وجود الحمض النووي الفيروسي في العينات التي تم تحليلها بالتباينات الجغرافية والاختلافات في المنهجية أو حتى بتأثير عوامل مسببة أخرى، مثل التدخين والكحول أو التعرض لعوامل بيئية محددة.

تؤكد هذه الملاحظات على ضرورة المراقبة الوبائية المستمرة وإجراء دراسات تكميلية تستند إلى عينات طازجة ونهج جزيئية أكثر حساسية، من أجل فهم أفضل للتنوع المسبب لأورام الجهاز التنفسي العلوي والبلعوم الأنفي، وتكييف استراتيجيات الوقاية مع الخصائص الإقليمية.

الكلمات المفتاحية : سرطان المسالك الهوائية والهضمية العليا، عوامل الخطر، علم الوباء، فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، فيروس إبشتاين-بار (EBV)

PCR.

Résumé

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) constituent un problème majeur de santé publique, aussi bien en Algérie qu'à l'échelle mondiale. Plusieurs agents étiologiques ont été suspectés dans leur développement, parmi lesquels le papillomavirus humain (HPV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV), particulièrement impliqués dans les carcinomes oropharyngés et nasopharyngés. Dans ce contexte, la présente étude visait, d'une part, à évaluer le profil épidémiologique des cancers de VADS dans l'ouest algérien sur une période de 8 ans (2012–2019), et d'autre part, à explorer l'implication potentielle des virus HPV et EBV dans ces cancers à travers une analyse moléculaire réalisée sur des échantillons tumoraux fixés et inclus en paraffine FFPE.

L'étude épidémiologique a été conduite à partir des données cliniques recueillies entre 2012 et 2019 et analysées à l'aide des logiciels SPSS version 23 et Microsoft Excel®. Un total de 1124 cas de cancers des VADS a été recensé et classé selon les paramètres démographiques et anatomiques. Pour l'analyse moléculaire, 53 échantillons FFPE ont été sélectionnés. Après déparaffinage des coupes tissulaires, l'ADN a été extrait puis soumis à une amplification en chaîne par polymérase (PCR) ciblant des régions spécifiques des génomes du HPV et de l'EBV. Les produits d'amplification ont ensuite été visualisés par électrophorèse sur gel d'agarose afin de détecter la présence éventuelle de séquences virales.

L'analyse épidémiologique a montré un pic d'incidence en 2017, avec une prédominance des cancers du larynx (60,3 %). La population masculine était la plus touchée (75 % des cas), et la majorité des patients étaient âgés de 60 ans et plus. Concernant l'analyse moléculaire, les tests PCR réalisés sur les 53 échantillons FFPE n'ont révélé aucune détection d'ADN viral, ni pour le HPV ni pour l'EBV. Ces résultats suggèrent l'absence d'implication directe de ces deux virus dans les échantillons tumoraux étudiés.

Bien que de nombreuses études aient démontré le rôle oncogène du HPV et de l'EBV dans certains cancers des VADS, notamment oropharyngés et nasopharyngés, les résultats de notre étude n'ont pas confirmé cette association dans la population de l'ouest algérien. L'absence d'ADN viral dans les échantillons analysés pourrait s'expliquer par des variations géographiques, des différences de méthodologie ou encore par l'implication d'autres facteurs étiologiques, tels que le tabagisme, l'alcool ou des expositions environnementales spécifiques.

Ces observations soulignent la nécessité d'une surveillance épidémiologique continue et d'études complémentaires basées sur des échantillons frais et des approches moléculaires plus sensibles, afin de mieux comprendre la diversité étiologique des cancers des VADS et d'adapter les stratégies de prévention aux spécificités régionales.

Mots clés: Cancer de VADS, facteurs de risque, épidémiologie, HPV, EBV, PCR

Abstract

Cancers of the upper aerodigestive tract (UADT) are a major public health problem, both in Algeria and worldwide. Several etiological agents have been suspected in their development, including human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV), which are particularly involved in oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. In this context, the present study aimed, on the one hand, to evaluate the epidemiological profile of UADCs in western Algeria over an 8-year period (2012–2019), and, on the other hand, to explore the potential involvement of HPV and EBV viruses in these cancers through molecular analysis performed on fixed and paraffin-embedded FFPE tumor samples.

The epidemiological study was conducted using clinical data collected between 2012 and 2019 and analyzed using SPSS version 23 and Microsoft Excel® software. A total of 1,124 cases of head and neck cancer were identified and classified according to demographic and anatomical parameters. For molecular analysis, 53 FFPE samples were selected. After deparaffinization of the tissue sections, DNA was extracted and subjected to polymerase chain reaction (PCR) targeting specific regions of the HPV and EBV genomes. The amplification products were then visualized by agarose gel electrophoresis to detect the possible presence of viral sequences.

Epidemiological analysis showed a peak incidence in 2017, with a predominance of laryngeal cancers (60.3%). The male population was the most affected (75% of cases), and the majority of patients were aged 60 years and older. With regard to molecular analysis, PCR tests performed on the 53 FFPE samples revealed no detection of viral DNA, either for HPV or EBV. These results suggest that these two viruses are not directly involved in the tumor samples studied.

Although numerous studies have demonstrated the oncogenic role of HPV and EBV in certain head and neck cancers, particularly oropharyngeal and nasopharyngeal cancers, the results of our study did not confirm this association in the population of western Algeria. The absence of viral DNA in the samples analyzed could be explained by geographical variations, differences in methodology, or the involvement of other etiological factors, such as smoking, alcohol consumption, or specific environmental exposures. These observations highlight the need for ongoing epidemiological surveillance and further studies based on fresh samples and more sensitive molecular approaches in order to better understand the etiological diversity of HEAD and neck cancers and to adapt prevention strategies to regional specificities.

Key words: UADT cancer, risk factors, epidemiology, HPV, EBV , PCR.

Table de matières

Dédicaces	
Remerciement	
Résumé	
Abstract	
Table de matières	
liste des abréviations	
liste des figures	
liste des tableaux	
Introduction.....	1
PARTIE THÉORIQUE.....	4
Chapitre 1 : Carcinome des voies aérodigestives supérieures (VADS).....	5
1. Généralités sur les VADS.....	5
2. Épidémiologie des cancers de VADS.....	5
3. Classification TNM (Tumeur, Node, Métastase).....	6
4. Biomarqueurs moléculaires dans les cancers de VADS.....	8
4.1 Définition d'un biomarqueur.....	8
4.2 Biomarqueurs moléculaires dans les cancers des VADS.....	8
5. Facteurs de risque.....	11
5.1 Le tabac et l'alcool.....	11
5.2 Facteurs nutritionnels.....	12
5.3 Facteurs professionnels.....	12
5.4 Facteurs infectieux.....	13
5.4.1 Bactéries.....	13
5.4.2 Virus.....	13
Chapitre 2 : Implication du HPV et de l'EBV dans les cancers des VADS.....	14
1. Papillomavirus humain (HPV).....	14
1.1 Généralités.....	14
1.2 Organisation structurale et génomique.....	15
1.3 Cycle de vie des HPV.....	17
1.3.1 Attachement, pénétration et décapsidation.....	17
1.3.2 Maintenance du génome.....	18
1.3.3 Prolifération cellulaire.....	18
1.3.4 Assemblage et libération.....	18
1.4 Mécanisme de carcinogenèse.....	19
1.5 Cancers des VADS associés à l'HPV.....	19
1.5.1 Cancer de la cavité buccale.....	20
1.5.2 Cancer du larynx.....	20

1.5.3 Cancer de l'oropharynx.....	20
2. Epstein barr virus (EBV).....	20
2.1 Généralités.....	20
2.2 Structure de EBV et son organisation génomique.....	21
2.3 Cycle viral de EBV.....	23
2.3.1 Primo-infection.....	23
2.3.2 Le cycle lytique de EBV.....	24
2.3.3 La latence virale.....	24
2.4 EBV et cancers de VADS associés.....	26
2.4.1 Cancer de nasopharynx liée à l'EBV.....	26
2.4.2 Cancer de la cavité oral lié à l'EBV.....	26
2.4.3 Cancer de l'oropharynx lié à l'EBV.....	27
3. Co-infection HPV / EBV dans les cancers de VADS.....	27
4. Détection moléculaire de HPV et EBV dans les cancers de VADS.....	28
4.1 Immunohistochimie (IHC).....	28
4.2 Micropuces tissulaires (TMA: Tissue microarray).....	29
4.3 Réaction de polymérisation en chaine (PCR).....	29
4.4 PCR en temps réel.....	30
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	31
1. Tendances épidémiologiques et analyse statistique des cancers des voies aérodigestives supérieures dans l'ouest Algérien : Une étude rétrospective sur 7 ans.....	32
1.1 Objectif principal.....	32
1.2 Objectifs spécifiques.....	32
1.3 Méthodologie.....	32
1.3.1 Type de l'étude.....	32
1.3.2 Population cible.....	32
1.3.3 Source d'information.....	33
1.3.4 Limite de l'étude.....	33
1.3.5 Analyse des données.....	33
1.4 Résultats.....	33
1.4.1 Répartition des cancers de VADS par année.....	33
1.4.2 Répartition des cancers des VADS selon les tranches d'âge.....	34
1.4.3 Répartition de cancers des VADS selon le sexe.....	34
1.4.4 Répartition de cancers des VADS selon la topographie.....	35
1.4.5 Répartition de cancers des VADS selon la morphologie.....	35
1.4.6 Répartition des cancers de VADS par sexe et topographie tumorale.....	36
1.5 Discussion.....	37
1.6 Conclusion.....	40
2. Détection de l'ADN des virus HPV et EBV dans les cancers des voies aérodigestives supérieures à partir des tissus inclus en paraffine.....	41
2.1 Objectif.....	41
2.2 Lieu d'étude.....	41
2.3 Échantillonnage.....	41

2.4 Matériel et Méthodes.....	41
2.4.1 Préparation des tissus.....	41
2.4.2 Déparaffinage.....	42
2.4.3 Extraction d'ADN.....	42
2.4.4 L'amplification de l'ADN viral par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR).....	42
2.5 Résultats.....	46
2.5.1 Caractéristiques clinico-histopathologique.....	46
2.5.2 Résultats de détection de l'ADN de HPV.....	47
2.5.3 Résultats de détection de l'ADN de EBV.....	47
2.6 Discussion.....	48
2.7 Conclusion.....	53
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	54
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	57
ANNEXES.....	74

Liste des abréviations

ARCAGE: Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe	HR-HPV: papillomavirus humain à haut risque
BZLF1 : basic leucine zipper (b-zip)	IARC: centre international de recherche sur le cancer
CB: cavité buccale	ICTV: comité international sur la taxonomie des virus
CE: carcinome épidermoïde	IHC: immunohistochimie
CIRC: Centre international de recherche sur le cancer	IR1-IR4: séquences répétitives internes (IR1 à IR4)
EBER: EBV-encoded RNA	LCL : lignées cellulaires lymphoblastoïdes
EBNA : l'antigène nucléaire d'EBV	LCL : lignées cellulaires lymphoblastoïdes
EBV: virus epstein barr	LMP: protéines membranaires latentes
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor family.	LSCC: carcinome épidermoïde du larynx
FFPE: tissus fixés au formol et inclus en paraffine	NK: cellules natural killer
gp: glycoprotéine virale	NPC: cancer de nasopharynx
HHV: herpèsvirus humains	OMS: Organisation mondiale de la santé
HLA: human leukocyte antigen	OPSCC: Le carcinome épidermoïde oropharyngé
HPV: papillomavirus humain	Ori-Lyt: origine de réplication lytique
ORL: otorhinolarynx	TR: séquences répétées terminales
P53: tumor protein 53.	U1-U5: séquence unique
PCR : Polymerase Chain Reaction	VADS: voies aérodigestive supérieure
PI3-kinase: phosphoinositide-3-kinase	VIH: virus de l'immunodéficience humaine
PML: promyelocytic leukemia	VPN: valeur prédictive négative
PRR: papillomatose respiratoire récurrente	VPP: valeur prédictive positive
TMA: tissue microarray	ZEBRA : BamHI Z Epstein-Barr virus
TNM: Tumeur, Node, Métastase	

Liste des figures

Figure 1: Anatomie des voies aérodigestives supérieures.

Figure 2: Organisation génomique de HPV.

Figure 3: Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque.

Figure 4: structure du virus EBV en microscopie électronique (coloration négative).

Figure 5: organisation génomique de EBV, a: linéaire dans le virion. b: circulaire dans la cellule infectée.

Figure 6: Répartition des cancers des VADS dans l'ouest algérien entre 2012 et 2019.

Figure 7: Répartition des cancers de VADS selon la topographie.

Figure 8: Répartition de cancers des VADS selon le sexe.

Figure 9: Répartition des cancers de VADS par sexe et topographie tumorale.

Figure 10: Gel d'agarose à 1,5 % illustrant le profil électrophorétique obtenu avec les amorces MY9/MY11 pour l'identification du gène HPV-L1, correspondant à une taille d'environ 450 pb.

Figure 11: (a) Amplification d'EBV par les amorces de LMP1 (509 pb), M : marqueur de taille, C+ : contrôle positif, C- : contrôle négatif, E: échantillon.

Liste des tableaux

Tableau 1:Classification de la tumeur primitive des carcinomes cutanés des voies aérodigestives supérieures selon la 8^{ème} version de classification TNM.

Tableau 2: liste des biomarqueurs moléculaires les plus fréquemment utilisé en recherche clinique.

Tableau 3:Classification des papillomavirus humains en fonction du risque oncogène et des maladies associées selon l'évaluation du Centre international de recherche sur le cancer.

Tableau 4: Profils d'infection latente des cellules infectées par l'EBV et gènes exprimés.

Tableau 5 : Répartition des cancers de VADS par tranche d'âge.

Tableau 6:Répartition de cancers des VADS selon la morphologie.

Tableau 7:les réactifs utilisés pour la réaction de PCR.

Tableau 8:Les caractéristiques clinico-histopathologiques des patients.

Introduction

Le cancer des VADS, septième cancer le plus fréquent dans le monde avec plus de 660000 nouveaux cas annuels (**Gormley et al., 2022**), touche plusieurs structures anatomiques, dont la cavité buccale, l'oropharynx, le larynx, le nasopharynx et les sinus paranasaux. Pour ce type de cancers, il n'existe pas d'appellation universelle. Dans les pays anglo-saxons, on emploie le plus souvent l'expression *Head and Neck Cancer*, désignant les tumeurs ou cancers de la tête et du cou. En France, l'expression la plus courante est cancers des VADS, mais d'autres termes sont également utilisés, comme cancers ORL (**Amourache, 2015**).

Environ 90% des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes (**Bray et al., 2018**). Ce type de cancer constitue un enjeu de santé publique complexe, caractérisé par des différences d'incidence et de mortalité à travers le monde, influencées par la situation géographique, de la diversité de la population et du niveau d'exposition aux facteurs de risques (**Gupta et Johnson, 2014**). Les cancers de VADS touchent majoritairement les hommes (**Imard et al., 2014**).

Le tabac et l'alcool, quelle que soit leur forme de consommation, restent les facteurs de risque prépondérants des cancers des VADS (**Kawakita & Matsuo, 2023**). Toutefois, les infections par le HPV et l'EBV sont désormais largement considérées comme des causes majeures, surtout dans l'augmentation de l'incidence chez les patients jeunes ou non-fumeurs (**Lescaille et al., 2011**).

Une infection durable par le HPV est étroitement liée à l'apparition de diverses maladies, en particulier le cancer du col de l'utérus ainsi que les verrues génitales (**Braaten et al., 2008**). Concernant les cancers des VADS, près d'un quart des cas sont imputés à une infection par des HPV oncogènes de haut risque, principalement les génotypes 16 et 18 (**Atallah, 2021**).

Quant au virus d'Epstein-Barr, premier virus tumoral humain identifié, infecte plus de 90 % de la population adulte, le plus souvent dès les premiers mois de vie, de manière

asymptomatique ou avec des symptômes bénins (**Bouvard et al., 2009**). Il est également impliqué dans certaines formes de cancers des voies aérodigestives supérieures, notamment le cancer du nasopharynx (**Fernandes et al., 2018**) et de la cavité orale (**Blanco et al., 2021**).

La fréquence des infections à HPV et à EBV dans les cancers des VADS dépend du type d'échantillon analysé, de la localisation anatomique des tumeurs et la sensibilité des techniques de détection utilisées (**Gavid et al., 2014**). Il apparaît donc nécessaire de développer des recherches visant à approfondir la compréhension du lien entre ces virus et les cancers des VADS, notamment en Algérie, où les travaux dans ce domaine demeurent encore rares.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous présenterons les données de la littérature concernant les voies aérodigestives supérieures, en abordant leur anatomie, leur classification ainsi que les facteurs de risque majeurs associés au développement de cancers dans la présente région. Nous mettrons également l'accent sur les caractéristiques biologiques des HPV et du EBV, en détaillant leur cycle viral, les mécanismes d'intégration virale et leur rôle dans la carcinogénèse. Enfin, nous aborderons la définition des biomarqueurs moléculaires ainsi que les principales techniques récentes utilisées pour la détection de ces agents viraux.

La section expérimentale de ce travail a pour but, d'une part, d'évaluer le profil épidémiologique des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) dans l'Ouest algérien sur la période 2012–2019, en tenant compte de leur distribution selon différents paramètres. D'autre part, elle s'attache à explorer le rôle des virus HPV et EBV dans ces cancers, par le biais de l'analyse moléculaire de leur génome.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude menée en Algérie visant à examiner spécifiquement les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) à travers une double approche, à la fois épidémiologique et moléculaire.

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 1 : Carcinome des voies aérodigestives supérieures (VADS)

1. Généralités sur les VADS

Les voies aéro-digestives supérieures (VADS) comportent les structures anatomiques responsables de nombreuses fonctions telles que la phonation, l'élocution, l'alimentation, la respiration, l'odorat, le goût et la salivation (**Bonfils et Chevallier, 2017**). Elles incluent les fosses nasales et sinusiennes, la cavité buccale, le pharynx (subdivisé en trois régions : le rhinopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx) ainsi que le larynx, lui-même composé de trois parties : la glotte contenant les cordes vocales, la sus-glotte et la sous-glotte. (**Haguenoer et al., 1982**) (figure 1).

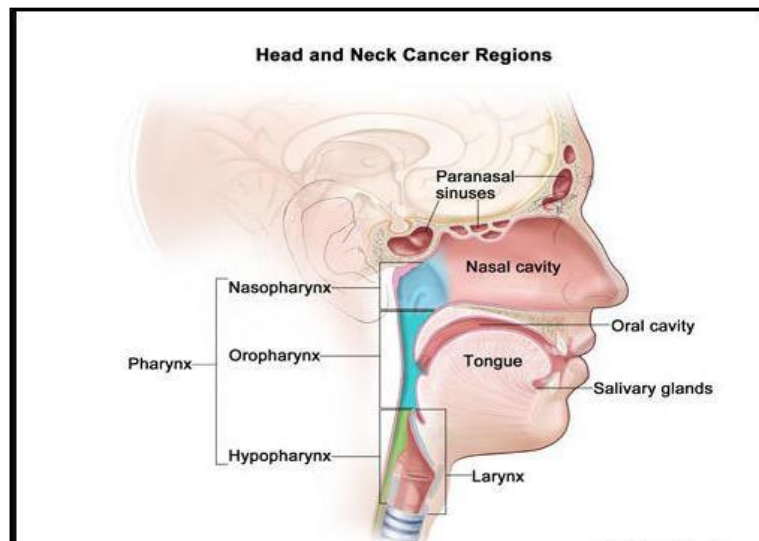


Figure 1: Anatomie des voies aérodigestives supérieures(National Cancer Institute. Head and Neck Cancers - NCI., 2025)

2. Épidémiologie des cancers de VADS

Les cancers des voies aérodigestives supérieures représentent, dans le monde, la septième localisation tumorale en termes de fréquence, totalisant plus de 660 000 nouveaux cas et 325 000 décès annuels (**Gormley et al., 2022**), sa prévalence est en constante augmentation et elle varie selon le type et la région (**Bray et al., 2018**). Ces cancers touchent davantage les hommes (ratio homme/femme de 3 : 1) avec un pic vers 50 - 60 ans (**Badoual et al., 2022**) .

Près de 90 % des cancers des VADS correspondent à des carcinomes épidermoïdes (**Bray et al., 2018**). Sur le plan géographique, leur incidence présente d'importantes disparités selon les régions du monde, les périodes étudiées ainsi que le rapport hommes/femmes.

Dans l'ensemble, les taux les plus élevés de cancers de la cavité buccale et du pharynx sont rapportés dans certains pays européens, notamment la Slovaquie, le Portugal, la France et la Belgique. Le carcinome du nasopharynx présente une distribution géographique particulière (**Salehiniya et al., 2018**), avec une forte prévalence au sein de trois groupes distincts : les populations chinoises du Sud-Est asiatique, les Inuits de la zone arctique et les Arabes d'Afrique du Nord. Dans la wilaya de Sétif, il constitue le cancer des VADS le plus fréquent (**Hamdi et al., 2010**). Les cancers des voies aérodigestives supérieures traduisent l'interaction entre la prédisposition génétique, l'environnement et l'implication du virus d'Epstein-Barr. Concernant les cancers naso-sinusiens, les principaux facteurs de risque sont liés à l'exposition professionnelle aux poussières de cuir et de bois. Enfin, le papillomavirus humain de type 16 (HPV-16) est également reconnu comme agent cancérigène (**Giger, 2016**).

Selon le registre de cancer de Sétif, l'Algérie a enregistré entre 1986 et 2018, 2 528 cas de cancers des VADS chez les deux sexes, dont 73,3% chez l'homme, soit un sex-ratio mâle/femelle 2,7(**Kara, 2024**).

3. Classification TNM (Tumeur, ganglion, Métastase)

Il s'agit d'un système de classification mondial permettant d'évaluer le stade d'un cancer, basé sur la taille de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases (M). La classification a été établie afin de visualiser les implications pronostiques et de permettre l'établissement d'algorithmes thérapeutiques systématiques (**Doescher et al., 2017**). Depuis le début de l'année 2017, une version révisée de la classification est appliquée. La classification des tumeurs oto-rhino-laryngologiques a notamment été révisée en profondeur dans la 8^{ème} édition, en partie sur la base de nouveaux paramètres pertinents pour le pronostic, tels que l'infection par des sous-types oncogènes du virus du papillome humain (HPV) (**Vanessa et al., 2023**). (tableau 1)

Tableau 1: Classification de la tumeur primitive des carcinomes des VADS selon la 8^{ème} version de classification TNM (UICC, 2017).

T	Tumeur primitive
TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm de profondeur d'invasion*
T2	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et dont la profondeur d'invasion est > 5 mm et ≤ 10 mm ou tumeur dont la plus grande dimension est > 2 cm et ≤ 4 cm et la profondeur d'invasion ≤ 10 mm
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est > 4 cm ou > 10 mm en profondeur d'invasion
T4	T4a (lèvre) : Tumeur envahissant la corticale osseuse, le nerf alvéolaire inférieur, le plancher buccal, ou la peau (de la joue ou du nez).
	T4a (cavité buccale) : Tumeur envahissant la corticale osseuse du maxillaire, ou le sinus maxillaire, ou la peau du visage.
	T4b (lèvre ou cavité buccale) : Tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, ou la base du crâne, ou englobant l'artère carotide interne.
N	Adénopathie régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2	Métastases telles que :
N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2b	Métastases ganglionnaires multiples homolatérales toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N2c	Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3a	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3b	Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extraganglionnaire*
M	Métastases à distances
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

4. Biomarqueurs moléculaires dans les cancers de VADS

4.1 Définition d'un biomarqueur

L'institut national du cancer définit les biomarqueurs comme des molécules biologiques présentes dans le sang, les fluides corporels ou les tissus qui révèlent si un processus, un état ou une maladie - comme le cancer - est normal ou aberrant. Ils sont essentiels pour identifier les personnes atteintes ou non de la maladie. Les protéines, les acides nucléiques, les anticorps et les peptides ne sont que quelques-unes des nombreuses molécules qui composent un biomarqueur (**Das et al., 2024**).

Pour être utiles dans le contexte clinique, les biomarqueurs doivent répondre à des critères spécifiques. Ils doivent : être quantifiables et reproductibles, avoir une bonne performance de test [avec une bonne valeur prédictive positive (VPP) et une bonne valeur prédictive négative (VPN)], être mesurables dans du matériel accessible, en petites quantités et avec peu de préparation, indiquer un risque de maladie ou de décès, avoir une utilisation clinique prouvée, être adoptés par l'ensemble de la communauté pour profiter des avantages offerts par les tests, être rentables (**Hassanein et al., 2012**).

4.2 Biomarqueurs moléculaires dans les cancers des VADS

Les marqueurs tumoraux aident à détecter les lésions précancéreuses, à prédire la croissance tumorale, sa biologie invasive et à déterminer son potentiel métastatique. L'analyse des antigènes tumoraux peut être effectuée à l'aide de l'immunohistochimie, de la cytogénétique, de l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH: Fluorescence In Situ Hybridation), de la transcriptase inverse et de la réaction en chaîne par polymérase (**Lutzky et al., 2008**).

En l'état actuel, les biomarqueurs les plus utilisés dans les cancers des VADS sont :

- EGFR, Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR:epidermal growth factor receptor) est surexprimé dans plus de 90% des cas de cancer de VADS (**Grandis et Tweardy., 1993**). Cette surexpression correspond à la croissance et à la progression de la tumeur, à la résistance au traitement et à un mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer de VADS (**Rubin et al., 1998**).

- P53, la mutation du gène suppresseur de tumeur p53 et son expression constituent un marqueur dans le cancer de VADS. Il peut également prédire la résistance de la tumeur à la radiothérapie. L'anticorps sérique préopératoire p53 est un marqueur pronostique important pour les métastases ganglionnaires de ces cancers (**Therkilden et al., 1993**).
- CD 44, la tendance des tumeurs à métastaser a été fortement corrélée avec la régulation négative de l'expression de CD44v6 dans le cancer de VADS, et l'expression de CD44 h dans le cancer du larynx et de la langue [(**Spafford et al., 1996**) ; (**Masuda et al., 2000**)].
- Parmi les biomarqueurs liés à l'existence de lésions précancéreuses ou cancéreuses, figurent la mise en évidence et la caractérisation des HPV à haut risque ainsi que du virus d'Epstein-Barr (**Valentine et al., 2024**).

Il est presque peu probable qu'un marqueur puisse déterminer de manière concluante les métastases en raison de la complexité qu'il implique. La compilation de plusieurs marqueurs peut aider à un meilleur pronostic qu'un seul marqueur isolé (**Basheeth et al., 2019**). Le tableau 2 répertorie les biomarqueurs les plus largement exploités en recherche clinique, en soulignant l'importance croissante du papillomavirus humain dans la physiopathologie du carcinome épidermoïde oropharyngé (CEOP), ainsi que le rôle du virus d'Epstein-Barr dans certains cancers des voies aérodigestives supérieures, notamment le carcinome du nasopharynx (**Eberly et al., 2024**).

Tableau 2 : liste des biomarqueurs moléculaires les plus fréquemment utilisé en recherche clinique (Eberly et *al.*, 2024)

Biomarqueurs	Description
Statut EBV	Des tests sérologiques visant à détecter les anticorps anti-EBV IgA pour évaluer les patients chez lesquels on soupçonne un carcinome nasopharyngé.
P16	Un marqueur indirect de la maladie HPV-positive dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx.
Séropositivité au HPV-E6	Anticorps dirigés contre l'antigène E6 du virus HPV. Associés à un risque accru de développer un cancer de l'oropharynx..
Tumeur circulante HPV ADN	Fragment d'ADN du HPV libéré par les cellules tumorales dans le sang, hautement spécifique à la malignité.
ADN du HPV oral	L'ADN du HPV oncogène détecté dans les bords de bouche a été associé à la réponse au traitement et à la récurrence après le traitement, mais s'est révélé moins sensible que l'ADN du HPV.
TP53 et P53	Un gène suppresseur de tumeur qui régule la surexpression génique dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.
EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique, surexprimé dans diverses tumeurs solides, avec une représentation significative dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Un biomarqueur capable d'orienter les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques serait idéal, mais à ce jour, aucun marqueur prédictif de réponse, de résistance aux traitements ou de toxicité n'a été identifié (**Barthélémy, 2024**).

5. Facteurs de risque

De nombreux agents sont considérés comme susceptibles d'induire ou de favoriser l'apparition de cancers des VADS. La variabilité de la fréquence de ces cancers et de leurs sous-localisations suggère l'influence de divers facteurs exogènes (**Righini, 2006**).

5.1 Le tabac et l'alcool

Parmi les facteurs de risque les plus notoires figurent la consommation d'alcool et le tabagisme. L'effet cancérigène du tabac a été démontré depuis les années 1960 dans le cas du cancer laryngé. Le danger de survenue d'un cancer des VADS chez les fumeurs est environ dix fois plus élevé que chez les non-fumeurs (**Jethwa et Khariwala, 2017**). Actuellement, plus de soixante-dix substances présentes dans la fumée du tabac sont reconnues comme impliquées dans la carcinogenèse des cancers des VADS, parmi lesquelles figurent les nitrosamines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces composés

cancérigènes sont capables de provoquer des mutations en altérant la structure de l'ADN, soit par la formation d'adduits sous l'action d'enzymes oxydatives, soit par la génération de radicaux libres (**Badoual et al., 2022**).

La consommation de tabac ne se limite pas à la cigarette industrielle. Le tabac à rouler est considéré comme plus riche en substances toxiques que celui-ci. De plus, l'usage du cigare, de la pipe, des cigarillos ou encore du narguilé est également associé à un ensemble de pathologies comparables, voire plus graves, que celles liées au tabagisme classique (**Arvers et al., 2018**).

L'alcool, quant à lui, représente un facteur de risque majeur des cancers des VADS, en particulier ceux de l'oropharynx et de l'hypopharynx. L'acétaldéhyde, issu de son métabolisme, altère la synthèse et la réparation de l'ADN en se liant aux protéines impliquées dans ces processus et dans la méthylation de l'ADN. Il induit aussi un potentiel mutagène par la formation d'adduits stables. Le risque relatif de survenue d'un cancer de la cavité buccale ou du pharynx (oro- et hypopharynx) est proportionnel à la quantité d'alcool consommée, même sur une durée brève (**Tramacere et al., 2010**).

Enfin, une interaction synergique marquée entre le tabac et l'alcool est observée dans le processus de cancérogenèse : le risque de survenue d'un cancer de la cavité buccale est multiplié par 13 en cas de consommation conjointe de ces deux substances [(**Kawakita , 2017**); (**Badoual et al., 2023**)].

5.2 Facteurs nutritionnels

Une carence dans certains facteurs nutritionnels ont été mis en évidence comme étant liés à la survenue des cancers de VADS. Une augmentation du risque de développement d'un cancer serait ainsi associée à une carence de consommation de fruits et de légumes et à une alimentation pauvre en vitamines A, C et E (**Syrjänen et Syrjänen., 2019**), en acides gras polyinsaturés ou en ail et oignons [(**Galeone et al., (2015)**). L'effet protecteur des fruits et légumes serait associé à leur teneur en divers micronutriments et microconstituants, capable d'agir sur des mécanismes potentiellement protecteurs : activités antioxydantes, modulation du métabolisme des xénobiotiques, stimulation du système immunitaire, activités antiprolifératives, etc (**Latino-Martel et al., 2011**).

5.3 Facteurs professionnels

De nombreuses substances chimiques ont été étudiées pour leur rôle dans la genèse des cancers des VADS. Parmi elles figure le formaldéhyde, couramment utilisé sous forme de solution aqueuse (formol) ou de polymères solides (trioxane, paraformaldéhyde) dans la production de résines destinées aux peintures, colles, panneaux de bois, textiles, papiers ou encore à l'industrie du cuir. Il est également employé pour ses propriétés biocides, notamment comme désinfectant, conservateur ou fixateur de tissus biologiques. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme cancérigène avéré, en particulier pour son lien établi avec le cancer du nasopharynx et son implication possible dans les cancers nasosinusiens (**Baan et al., 2009**).

Les poussières de bois ont également été incriminées dans la survenue de cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx. L'exposition à certaines substances telles que l'amiante, le goudron ou le nickel paraît, elle aussi, contribuer au développement de cancers dans différentes zones de VADS (**Hans et Brasnu ., 2010**).

5.4 Facteurs infectieux

5.4.1 Bactéries

Des études initiales ont identifié une prévalence de bactéries anaérobiques à Gram négatif deux fois plus élevée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde buccal, ainsi qu'une diminution de l'abondance, de la diversité et de la composition taxonomique des bactéries par rapport aux sujets sains (**Guerrero-Preston et al., 2016**).

Une caractérisation plus poussée du microbiome de carcinome épidermoïde buccal révèle un profil microbien enrichi par des pathogènes opportunistes, notamment *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter segnis*, *Peptostreptococcus stomatis* et *Catonella morbi* (**Bolz et al., 2014**), cependant, des preuves émergentes suggèrent que la microflore altérée identifiée chez les patients atteints de carcinome épidermoïde des VADS peut jouer un rôle important dans la formation du microenvironnement tumoral par le biais de différents mécanismes (**Hooper et al., 2009**), en particulier, les produits bactériens tels que les endotoxines, les enzymes et les déchets métaboliques peuvent également endommager l'ADN, modifiant ainsi le contrôle du cycle cellulaire et les voies de

signalisation qui induisent des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs et favorisent l'activité des proto-oncogènes (**Miranda-Galvis et al., 2021**).

5.4.2 Virus

Une infection virale est la cause principale de plus de 1 400 000 cas de cancer par an, ce qui représente environ 10 % de la charge mondiale de morbidité due au cancer (**Plummer et al., 2016**). L'infection par des virus oncogènes, principalement le HPV ou le EBV, a été associée au développement et à la progression des néoplasmes au niveau de divers sous-sites des voies aérodigestives supérieures (**Blanco et al., 2021**).

Les papillomavirus humains jouent un rôle majeur dans les affections des muqueuses des voies aérodigestives supérieures, puisqu'ils sont capables d'infecter l'ensemble des épithéliums malpighiens et des muqueuses. En moyenne, environ 25 % des cancers des VADS sont attribués à une infection par le HPV, en particulier par les génotypes oncogènes à haut risque, principalement les HPV 16 et 18 (Atallah, 2021). Par ailleurs, l'infection par l'EBV est fortement associée au développement du cancer du nasopharynx et, dans une moindre mesure, à certaines tumeurs de l'hypopharynx et du larynx (**Carpén et al., 2020**).

Les cancers de VADS peuvent être causés par d'autres agents infectieux autres que le HPV et le EBV (**Tina et al., 2005**). Certaines études ont montré une association entre le virus de l'herpès simplex1 (HSV-1) et les carcinomes de VADS (**Starr et al., 2001**). Aussi, de nouvelles données indiquent également un rôle potentiel des virus de l'hépatite B et C dans le cancer de VADS, bien que les données soient moins robustes (**Hung et al., 2023**).

Chapitre 2 : Implication du HPV et de l'EBV dans les cancers des VADS

1. Papillomavirus humain (HPV)

1.1 Généralités

Les papillomavirus appartiennent à la famille des Papillomaviridae (**Perez-Losada et al., 2006**). Ce sont de petits virus très répandus dans la nature, capables d'infecter de nombreux mammifères. Leur transmission s'effectue par contact cutané ou muqueux entre individus d'une même espèce. Ces agents infectieux, très anciens et relativement stables, auraient évolué lentement au sein des différents épithéliums de leurs hôtes (**Van Ranst et al., 1993**). Ainsi, leur nomenclature consiste à adjoindre au suffixe « PV » (Papillomavirus) l'abréviation de l'hôte infecté en anglais, comme HPV (Human Papillomavirus) ou BPV (Bovine Papillomavirus) (**Rebrikov et al., 2002**). Ils sont impliqués dans l'apparition de tumeurs bénignes et malignes chez l'Homme et chez l'animal, et ont permis l'établissement du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN, décrit en 1920 par Shope chez le lapin (**Sagna & Tani, 2012**).

Plus de 200 génotypes de HPV ont été identifiés au cours du siècle dernier et regroupés en différents genres (Alpha, Beta, Gamma, Mu, Nu) en fonction de la structure du génome viral et le tropisme pour les tissus épithéliaux humains. Le genre Alpha comprend des génotypes qui ont été décrits comme étant à l'origine de cancers, tandis que les infections par les papillomavirus Beta- et Gamma sont généralement asymptomatiques, mais les états d'immuno-suppression (greffe d'organe, infection par le VIH, épidermodysplasie verruciforme, entre autres) peuvent déclencher l'apparition de papillomes cutanés ou augmenter la prédisposition au cancer de la peau. Mu et Nu responsables du développement des verrues et papillomes (**Mac et Moody, 2020**).

Douze types (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), également appelés types à haut risque, ont été classés comme cancérogènes pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Les types à faible risque, dont le HPV6 ou le HPV11, provoquent généralement des maladies bénignes telles que les verrues génitales, tandis que les autres types classés comme probablement ou possiblement cancérogènes sont rarement

retrouvés dans de grandes séries de cancers ou sont associés à d'autres facteurs, de sorte que leur oncogénicité reste à éclaircir (Silvia *et al.*, 2018) (Tableau 3).

Tableau 3: Classification des HPV en fonction du risque oncogène et des maladies associées selon l'évaluation du CIRC (Silvia *et al.*, 2018).

HPV	Génotypes	Maladies associées
HPV à haut risque oncogène	HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59	Cancer du col de l'utérus, de l'anus, de la vulve, du pénis, de l'oropharynx Cancer et lésions précurseurs associées.
HPV à bas risque oncogène	HPV 6,11	verrues génitales, papillomatose respiratoire récurrente.
Probablement cancérigène	HPV 68	Cancer du col de l'utérus
Possiblement cancérigène	HPV 5,8	Carcinome épidermoïde de la peau chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme.
Possiblement cancérigène	HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67,69,70,73,82 et 97	Incertain

1.2 Organisation structurale et génomique

Structurés en particules de 52–55 nm de diamètre, les papillomavirus possèdent une capsidie à symétrie icosaédrique composée de 72 capsomères formés par les protéines L1 et L2. Ce sont des virus nus, particulièrement stables dans le milieu extérieur. Leur génome est constitué d'un ADN circulaire double brin d'environ 8 kb, dont un brin unique est codant (Warburton *et al.*, 2021), et comprend trois domaines distincts qui sont :

✓ **Une région précoce (Early) :** traduite précocement, et se divise en 6 régions (E1 à E7)

-La protéine E1: active la réplication de l'ADN viral.

-La protéine E2: intervient à la fois dans la réplication (dont l'activation implique une synergie avec E1) et la modulation de la transcription virale (une activité transcriptionnelle s'exerçant négativement sur E6 et E7 .

-La protéine E3 : pas de fonctions connues.

-La protéine E4 : maturation de virion.

-La protéine E5 : stimulation de la prolifération cellulaire.

-La protéine E6 : protéine oncogène qui provoque la dégradation de la protéine P53.

-La protéine E7 : protéine oncogène qui provoque la dégradation de la protéine pRb (protéine de rétinoblastome) (Monsonogo, 2006). ;(Prétet et al., 2007).

✓ **Une région tardive L (Late)** : traduite tardivement, englobe les gènes codants pour les deux protéines structurales (L1 et L2) qui forment la capsid :

-La protéine L1 : protéine structurale majeure de la capsid indispensable à la formation des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (Virus-Like Particles) qui se lient au récepteur de la cellule hôte. Cette protéine L1 est hautement conservée entre les papillomavirus et constitue la source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins.

- La protéine L2 : protéine structurale mineure de la capsid, moins conservée que la protéine L1. Cette protéine permet en association avec la protéine L1, l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid [(Monsonogo, 2006) ; (Bishop et al., 2007) ; (Muñoz, 2009) (Bernard et al., 2010); (Alain et al., 2010)].

✓ **Une région non codante de régulation LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region)** : est constituée des promoteurs et des séquences de régulation, réplication et transcription, cette région est localisée entre L1 et E6 (Monsonogo, 2006) (Figure 2).

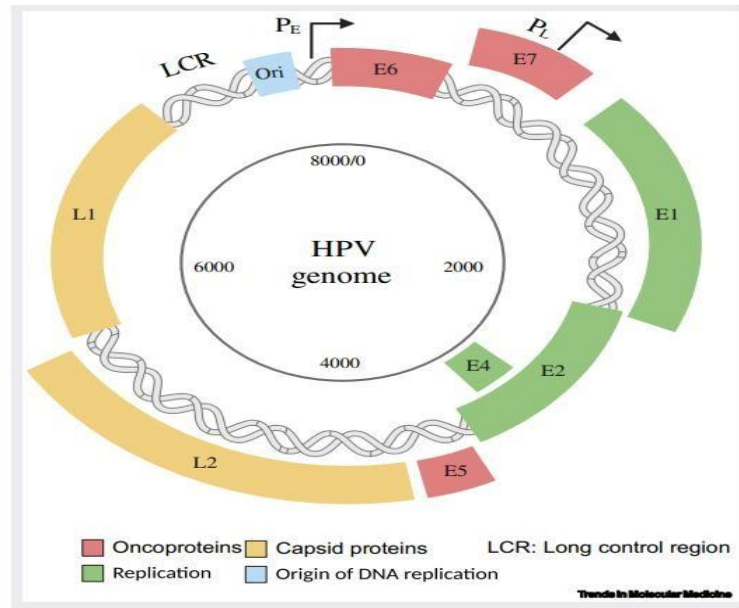


Figure 2 : Organisation génomique de HPV (Molina et *al.*, 2024.)

1.3 Cycle de vie des HPV

Les HPV sont exclusivement des pathogènes intra-épithéliaux et leur réplication dépend de la machinerie de réplication et de réparation de l'ADN de la cellule hôte (**Pinidis et *al.*, 2016**). Les cellules cibles des HPV sont les kératinocytes (**Morshed et *al.*, 2014**). Au niveau des voies aérodigestives supérieures, le cycle de vie du HPV suit un chemin similaire à celui observé dans d'autres épithéliums stratifiés, mais avec des particularités dues à la structure, à l'exposition et aux propriétés de ce tissu spécifique (**Gillison et *al.*, 2000**). Les étapes d'attachement, d'établissement et de maintenance du génome sont influencées par les caractéristiques particulières des VADS, comme les microenvironnements variés (zones humides (cavité buccale) et sèches (oropharynx)) et les types de cellules épithéliales hétérogènes (**Gillison, 2004**).

1.3.1 Attachement, pénétration et décapsidation

L'infection par le HPV débute par l'attachement du virus à la cellule cible via l'interaction entre la capside virale et les récepteurs cellulaires. Le virus se lie d'abord à la lame basale, puis à la surface cellulaire, interagissant principalement avec les protéoglycanes d'héparane sulfate (HSPG). Cette liaison entraîne des modifications de la capside permettant l'exposition de la protéine L2 et son clivage par la furine, facilitant ainsi le transfert du virus

vers d'autres récepteurs cellulaires [(Beaudin *et al.*, 2015) ; (Ozbun, 2019)].

La pénétration des HPV dans les cellules hôtes s'effectue par endocytose (Siddiqua *et al.*, 2014). Après leur internalisation, ils s'échappent des vésicules endocytiques ; la protéine L1 y est dégradée, tandis que l'ADN viral est transporté vers le noyau grâce à la protéine mineure de la capside, L2 (Doorbar, 2006).

1.3.2 Maintenance du génome

Une fois à l'intérieur du noyau, l'ADN du HPV est maintenu sous forme d'épisome à un faible nombre de copies. Ce nombre varie selon les lésions, étant estimé à environ 200 copies par cellule dans les lésions cervicales, et entre 50 et 100 copies dans les papillomes oraux bénins chez l'animal, avec des variations possibles d'une lésion à l'autre (Doorbar, 2012). Pendant cette phase, les génomes viraux nouvellement synthétisés se répartissent dans chaque cellule fille, la ségrégation de ces génomes lors de la division cellulaire étant assurée par la protéine E2 (Guillet, 2010).

1.3.3 Prolifération cellulaire

Contrairement aux cellules non infectées, qui, une fois détachées de la lame basale, arrêtent leur division pour entrer dans un processus de différenciation en migrant vers la région suprabasale, les cellules filles infectées continuent de proliférer. Cette prolifération est favorisée par l'expression des protéines E6 et E7, qui désactivent le contrôle du cycle cellulaire, permettant ainsi la poursuite de la réplication de l'ADN viral. Les protéines E6 et E7 sont exprimées en faibles quantités, leur expression étant régulée par l'action trans-inhibitrice de la protéine E2 (Beglin *et al.*, 2009).

1.3.4 Assemblage et libération

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium grâce à l'expression des protéines de la capside immunogènes L1 et L2 dans des cellules suprabasales hautement différenciées. Les virions sont libérés suite à la desquamation (Mac et Moody, 2020). Les virus ainsi libérés peuvent

soit contaminer le même tissu ou un autre tissu sain de l'individu soit être transmis à une tierce personne (Prétet et *al.*, 2007).

1.4 Mécanisme de carcinogenèse

La transformation maligne par les HPV débute dans les cellules basales, avec l'intégration du génome viral dans les chromosomes des kératinocytes, ce qui provoque une instabilité génomique. Cet événement, caractéristique des HPV à haut risque, survient après la rupture des ORF (*Open Reading Frame*) E1/E2, menant à la perte de la protéine E2. Cette perte libère la synthèse des oncoprotéines E6 et E7. E6 dégrade la protéine p53, empêchant l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose en cas de dommages à l'ADN. E7, quant à elle, inactive la protéine pRb, libérant le facteur E2F (protéine indispensable à l'entrée de la cellule en phase S et à l'activation de certains gènes impliqués dans la réplication de l'ADN) et favorisant ainsi la prolifération cellulaire. Ces actions conduisent à l'immortalisation des cellules. Par ailleurs, la protéine E5 peut renforcer ce processus en interagissant avec certains oncogènes comme Ras (Münger et *al.*, 2004) ; (Prétet et *al.*, 2007) Figure 3.

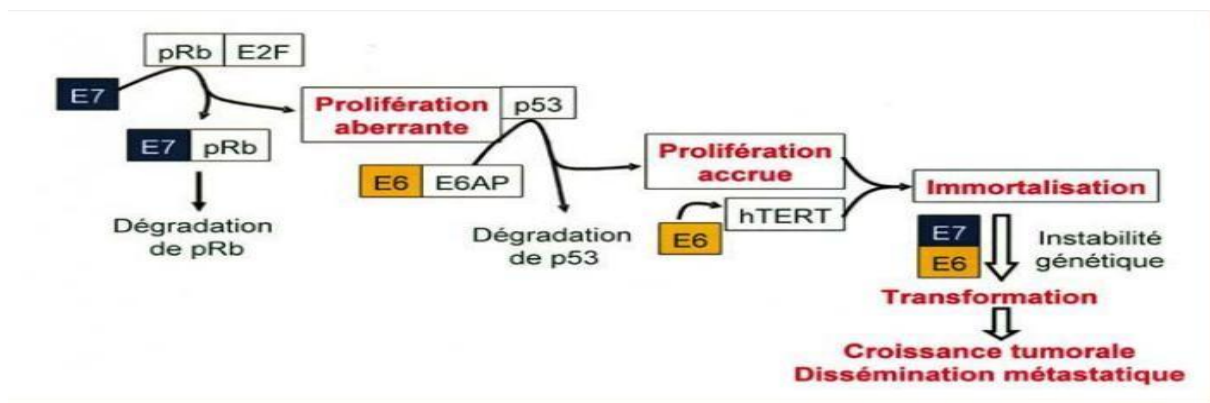


Figure 3 : Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque (Munger et *al.*, 2004).

1.5 Cancers des VADS associés à l'HPV

Le rôle du HPV dans la carcinogenèse des cancers des voies aérodigestives supérieures est largement reconnu, de nombreuses publications confirmant son implication tant dans des lésions bénignes telles que le papillome buccal, la verrue vulgaire ou le condylome acuminé, que dans des lésions malignes (Lewis, 2009). Cependant, la prévalence

des infections à HPV dans les cancers des VADS varie considérablement selon plusieurs facteurs, notamment la localisation anatomique des tumeurs. Ainsi, différentes études ont rapporté des taux de prévalence très variables, pouvant aller de 0 % à 100 %, en particulier au niveau de l'oropharynx, illustrant l'ampleur de cette variabilité (**Gavid et al., 2014**).

1.5.1 Cancer de la cavité buccale

Le cancer de la cavité buccale est le 16^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde, avec un nombre estimé de 377 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2020 (**Ferlay et al., 2020**). En 2011, le IARC a conclu qu'il existait des preuves suffisantes d'un rôle causal du HPV16 dans le cancer de la cavité buccale. Cette idée a été appuyée en 2013 par l'étude ARCAGE (Alcohol-Related Cancers and Genetic susceptibility in Europe), a rapporté que 32 % des 359 cas de cancers de la cavité buccale étaient HPV16 positif, tandis qu'un rôle du HPV18 était considéré comme possible (**Giraldi et al., 2021**).

1.5.2 Cancer du larynx

Actuellement, l'incidence de l'infection par le HPV à haut risque est élevée dans les lésions laryngées bénignes et malignes. Elle est fréquente chez les non-fumeurs et les jeunes patients atteints d'un cancer du larynx. Le HPV-16 a été le plus fréquemment observé dans ces cancers. En outre, le HPV-18 est fréquemment isolé dans ces cancers (**Liberale et al., 2023**).

1.5.3 Cancer de l'oropharynx

Le carcinome épidermoïde oropharyngé comprend les cancers des amygdales, de la base de la langue, du palais mou et de la luette. Au niveau mondial, le pourcentage de cancer de l'oropharynx qui sont HPV+ était de 33% en 2021. Cependant, la prévalence varie considérablement en fonction de la région géographique, avec des estimations allant de 0% dans le sud de l'Inde à 85% au Liban (**Lechner et al., 2022**).

2. Epstein barr virus (EBV)

2.1 Généralités

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est le premier virus tumoral humain à avoir été isolé. Il a été identifié en 1964 par l'équipe d'Epstein dans une lignée cellulaire issue d'un lymphome

de Burkitt (**Epstein et al., 1964**). L'EBV appartient à la famille des *Herpesviridae*, plus précisément à la sous-famille des *Gammaherpesvirinae*, le genre *Lymphocryptovirus* et l'espèce herpesvirus Human 4 (HHV-4) (**Houen et Trier., 2021**). Ce virus infecte la majorité de la population. Le premier contact avec le virus s'effectue en général dans les premiers mois après la naissance et est soit asymptomatique, soit accompagné d'une pharyngite. On estime que plus de 90 % de la population adulte est infectée [(**Longnecker et al., 2013**) ; (**Delecluse et al., 2017**)].

Deux types d'EBV sont identifiés dans la population humaine. Initialement appelés type A et B, on les désigne actuellement comme EBV de type 1 et 2. Ces deux souches présentent une distribution géographique distincte. L'EBV-1 est largement répandu à l'échelle mondiale, avec une prédominance dans les pays occidentaux, tandis que l'EBV-2 se rencontre principalement en Afrique surtout en Afrique centrale ainsi qu'en Nouvelle-Guinée (**Zimber et al., 1986**). Elles se différencient par la séquence des gènes codant pour les protéines de latence EBNA-2, EBNA-3A, -3B et -3C, ce qui permet leur identification. Par ailleurs, le génome d'EBV comporte plusieurs séquences répétées dans les régions IR (internal repeat) et TR (terminal repeat), dont les variations peuvent donner naissance à des souches diverses (**Sixbey et al., 1989**).

2.2 Structure de EBV et son organisation génomique

Comme tous les *Herpesviridae*, l'EBV est constitué de l'extérieur vers l'intérieur d'une enveloppe lipidique où s'insèrent des protéines et des glycoprotéines, d'un tégument constitué de matériel fibreux protéique, d'une nucléocapside icosaédrique comprenant 162 capsomères, d'un noyau ou core composé d'une molécule d'ADN enroulée autour d'une structure protéique (**Baer et al., 1984**). (Figure 4).

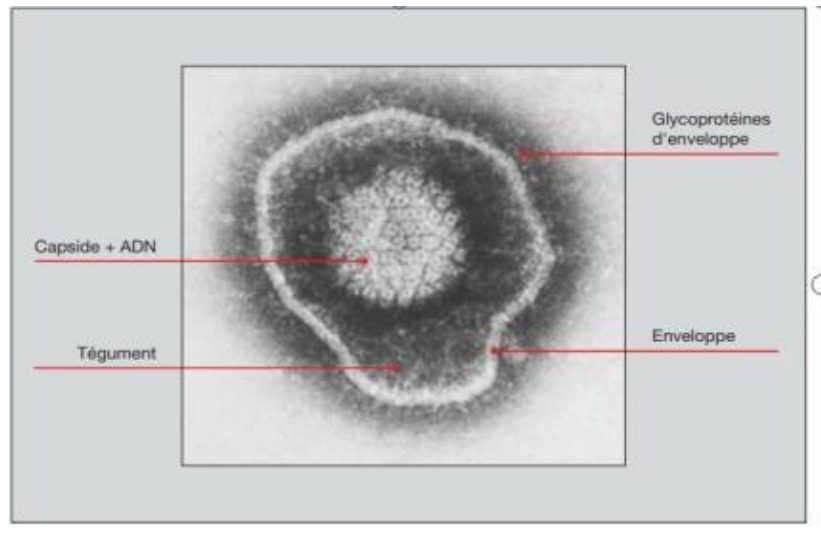


Figure 4:structure du virus EBV en microscopie électronique (coloration négative) (Baer et al., 1984).

- **L'enveloppe** délimite le virus avec un diamètre de 150 à 200 nm. C'est un double feuillet lipidique dans lequel s'insèrent des protéines et des glycoprotéines dont certaines sont responsables, soit de la fixation du virus sur les cellules, soit de l'action immunogène (David et al., 1992).
- **Le tégument** composé de nombreuses protéines virales et cellulaires différentes, il assure la jonction entre la capsidie et l'enveloppe. Il est de nature fibrillaire.
- **La capsidie** est de forme icosaédrique (20 faces et 12 sommets) mesure 100 à 120 nm de diamètre et comporte 162 capsomères (150 hexamères et 12 pentamères).
- **Le génome** constitué d'une molécule d'ADN linéaire double brin recouverte par la protéine de capsidie et entourée par la couche de tégument, la taille du génome à une longueur d'environ 192 kilo paires de bases et code pour environ 85 gènes (Santpere et al., 2014).

Ce génome comprend cinq domaines de séquence unique (U1 à U5) séparés par des séquences répétitives internes (IR1 à IR4) et, aux extrémités, deux séquences répétées terminales (TR) permettent la circularisation du génome [(Prichett et al., 1976) ; (Zanella et al., 2019)]. (Figure 5).

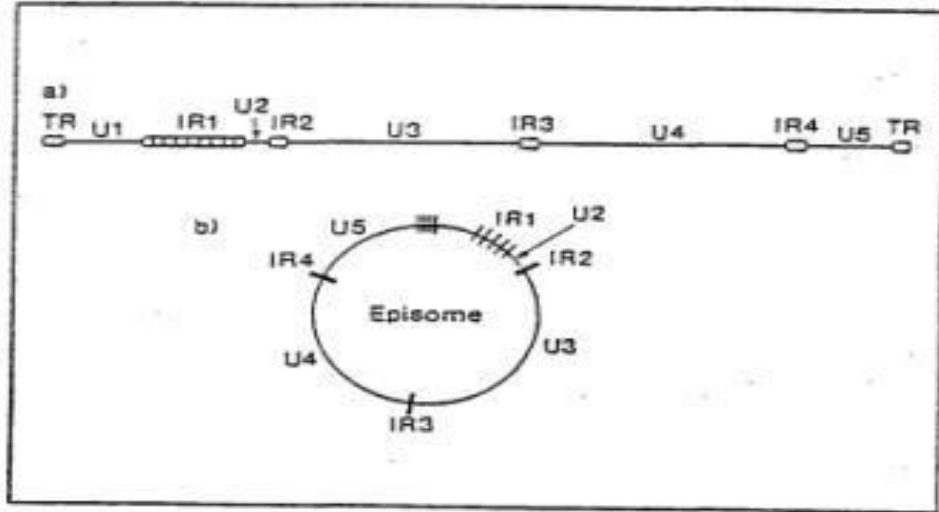


Figure 5:organisation génomique de EBV

a: linéaire dans le virion. b: circulaire dans la cellule infectée (Kieff et Rickinson 2007).

2.3 Cycle viral de EBV

L'EBV se transmet surtout par voie orale, bien qu'une transmission transfusionnelle ait été décrite (**Hjalgrim *et al.*, 2007**). Il peut infecter différents types cellulaires in vivo : lymphocytes B, cellules épithéliales, cellules mésenchymateuses et lymphocytes T (**Kutok et Wang., 2006**).

2.3.1 Primo-infection

L'EBV infecte principalement les lymphocytes B, mais peut aussi cibler les cellules épithéliales. Le virus se propage par la salive ou les aérosols via les lymphocytes B infectés. Dans l'oropharynx, l'EBV infecte d'abord les cellules épithéliales en utilisant des protéines virales (gH/gL, BMRF1, gp350/220) qui se lient à des protéines cellulaires spécifiques (EphA2, intégrines, CD21, CD35). Ces interactions déclenchent des changements dans les protéines virales, notamment gB, qui permet l'entrée du virus dans la cellule hôte (**Hutt-Fletcher , 2007**).

Dans les cellules épithéliales dépourvues de CD21, le virus d'Epstein-Barr utilise d'autres récepteurs, comme les intégrines $\alpha\beta1$, $\alpha\beta6$ ou $\alpha\beta8$, via les protéines BMRF2 et gH/gL (**Houen et Trier., 2021**). Ces cellules constituent un site de réplication virale mais ne servent que rarement de réservoir. Pour assurer sa persistance, le virus cible les lymphocytes

B mémoires, son principal réservoir. Grâce à la structure discontinue de l'épithélium oropharyngé, EBV peut atteindre les lymphocytes B des amygdales et les infecter via une interaction entre les glycoprotéines virales (gp350/220, gp42) et les récepteurs CD21, CD35 et le CMH-II (**Mohammed *et al.*, 2021**). Une fois la membrane cellulaire fusionnée avec l'enveloppe virale, l'ADN du virus est libéré dans le noyau (**Mourez *et al.*, 2019**).

Après l'infection, les lymphocytes B migrent vers les centres germinaux, où ils mûrissent et deviennent des lymphocytes B mémoires, servant de réservoir au virus (**Humans, 2012**). Le génome viral se circularise alors en un épisode dans le noyau, initiant une phase de latence (**Mourez *et al.*, 2019**).

2.3.2 Le cycle lytique de EBV

Le cycle lytique de l'EBV, caractérisé par une forte réplication virale (amplifié jusqu'à 1000 fois), se déroule dans les plasmocytes et les cellules épithéliales de l'oropharynx lors des réactivations ou de la primo-infection. Il implique l'expression successive de gènes précoces (pour la réplication de l'ADN viral) et tardifs (pour les protéines virales), la production de nouveaux virions dans le noyau et leur libération par lyse cellulaire. La réactivation lytique peut être déclenchée par divers facteurs affaiblissant le système immunitaire, notamment les séjours en soins intensifs. Elle est également observée dans certaines maladies auto-immunes, où elle pourrait contribuer aux symptômes. Cependant, la plupart des réactivations sont asymptomatiques et se manifestent par l'excrétion du virus dans la salive [(**Kerr., 2019**) ; (**Mourez *et al.*, 2019**)]. Chez les individus immunocompétents, une prolifération virale excessive pousse le système immunitaire à forcer le virus à retourner en phase de latence (**Houen et Trier, 2021**).

2.3.3 La latence virale

Les lymphocytes B sont les cellules clefs de l'établissement de la latence virale de l'EBV. Cette infection latente permet le maintien du génome viral sous forme d'épisode à l'intérieur des noyaux cellulaires des cellules infectées, favorisant ainsi leur prolifération et la persistance du virus sans production virale active (**Thorley-Lawson et Gross., 2004**), cette infection latente est associée avec l'expression de 6 antigènes nucléaires (Epstein Barr

Nuclear Antigen) EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C et EBNA-LP (leader protein), 3 protéines de membrane (latent membrane protein) LMP1, LMP2A et LMP2B, 2 petits ARN non polyadénylés codés par EBV (EBER1 et EBER2) et des transcrits de la région BamHI A (BARTs) [(Nanbo et Takada, 2002) ; (Wood *et al.*, 2007) ; (Rechsteiner *et al.*, 2008)].

Quatre modalités de latence virale ont été décrites dans les lymphocytes B infectés par l'EBV : les formes dites de type III, II, I et 0. Chacune se distingue par un profil spécifique d'expression des gènes viraux (Gruffat et Manet, 2018) et Chaque programme de latence est associé à un type de pathologie [(Cohen, 2000) ; (Rickinson, 2001)]. (Tableau 4).

Bien que les lymphocytes B constituent le principal réservoir de latence, des études ont également mis en évidence la capacité de l'EBV à établir une infection latente dans certaines cellules épithéliales, notamment au niveau de l'oropharynx. Cette latence épithéliale, moins fréquente, pourrait contribuer à la persistance virale et jouer un rôle dans certaines pathologies épithéliales associées à l'EBV (Goldenberg *et al.*, 2004).

Tableau 4 : Profils d'infection latente des cellules infectées par l'EBV et gènes exprimés (Kempkes et Robertson, 2015).

Programme de latence	Gènes exprimés
0 concerne les lymphocytes B mémoires circulants	EBERs, (LMP2A)
I concerne les lymphocytes B mémoires en division et est associée au lymphome de Burkitt	EBERs, EBNA1, BARTs
II joue un rôle dans le lymphome hodgkinien et le carcinome du nasopharynx .	EBERs, EBNA1, LMP2A, LMP1, BARTs
III participe au développement du syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT)	EBERs, EBNA1, LMP2A, LMP1, EBNA2, EBNA3C, EBNA-LP, BARTs

Lors des réactivations, les lymphocytes B mémoires peuvent migrer vers les amygdales et se différencier en plasmocytes. Cela permet la réplication du virus dans les plasmocytes et les cellules épithéliales, facilitant sa transmission par la salive (Andrei *et al.*, 2019).

L'alternance entre les phases de latence et les phases lytiques lors des réactivations fait de l'EBV un pathogène persistant et efficace, capable de rester dans l'organisme de l'hôte tout au long de sa vie (Trivedi et *al.*, 2018).

2.4 EBV et cancers de VADS associés

Le virus d'Epstein-Barr a été identifié comme le premier virus humain lié à la cancérogénèse. Depuis, il a été classé dans le groupe 1 des agents cancérogènes (Bouvard et *al.*, 2009). Ce virus est un agent causal de certaines variantes des cancers de voies aérodigestives supérieures, comme le cancer du nasopharynx (Fernandes et *al.*, 2018) et de la cavité orale (Blanco et *al.*, 2021).

2.4.1 Cancer de nasopharynx liée à l'EBV

L'infection par l'EBV dans le nasopharynx est typiquement représentée par un modèle de latence de type II, dans lequel l'EBNA1, LMP1 et 2, et les ARN non codants sont exprimés et induisent d'autres changements génétiques et épigénétiques, contribuant à l'acquisition de plusieurs caractéristiques cancéreuses. Ces caractéristiques, énumérées par Hanahan et Weinberg, comprennent : [1] un potentiel de prolifération infini ; [2] l'évasion des suppresseurs de croissance ; [3] la résistance à l'apoptose ; [4] la réplication immortelle ; [5] l'angiogenèse ; [6] l'invasion et les métastases ; [7] la reprogrammation métabolique et [8] l'évitement de la destruction immunitaire (Hanahan et Weinberg, 2011). La dysrégulation de multiples voies de signalisation induite par des mutations somatiques ou l'expression de gènes latents de l'EBV entraîne une modulation du microenvironnement tumoral et de la réponse immunitaire. Les protéines latentes favorisent en outre la progression de la tumeur en entraînant une expansion clonale rapide des cellules infectées par l'EBV, conduisant à l'accumulation d'événements génétiques et épigénétiques, entraînant la progression du cancer du nasopharynx (Su ZY et *al.*, 2023).

2.4.2 Cancer de la cavité orale lié à l'EBV

Le virus d'Epstein-Barr qui persiste principalement dans la cavité orale, est impliqué dans diverses maladies lymphoprolifératives orales ainsi que dans certaines tumeurs buccales,

dont le carcinome épidermoïde buccal. L'implication de l'EBV dans ces tumeurs malignes varie, fonctionnant soit comme un cofacteur, soit contribuant à l'avancement de la tumeur en lui conférant des caractéristiques malignes. La présence de l'EBV dans ces carcinomes varie d'une population à l'autre, allant de 0 à 100 %. Plusieurs oncoprotéines et ARN EBV, y compris les EBNA, les LMP et les EBER, ont été associés au carcinomes épidermoïdes buccaux en favorisant l'inactivation de p53 et la transcription EGFR, inhibant l'apoptose des cellules cancéreuses. De plus, il a été démontré que l'EBV induit une transition épithéliale à mésenchymateuse, améliore la migration et l'invasion cellulaires et supprime l'apoptose dans les lignées cellulaires en association possible avec différentes voies de signalisation (Srisathaporn et *al.*, 2025).

2.4.3 Cancer de l'oropharynx lié à l'EBV

Le rôle des cellules épithéliales de l'oropharynx dans le cycle viral reste débattu ; si certaines études ont détecté l'EBV dans ces cellules, d'autres l'ont uniquement retrouvé dans les lymphocytes B. L'absence d'infection EBV chez les patients dépourvus de lymphocytes B matures confirme leur importance pour l'établissement de la latence. Toutefois, des infections latentes ont aussi été observées dans des cellules épithéliales, suggérant que ces dernières participent également au maintien du virus (Hoover et *al.*, 2008).

3. Co-infection HPV / EBV dans les cancers de VADS

Les tissus épithéliaux sont sensibles et permissifs aux infections à HPV (cutanées et muqueuses) et à EBV (muqueuses) (Blanco et *al.*, 2021). Le terme "coprésence" est utilisé lorsque le HPV et l'EBV sont détectés dans les tumeurs. Toutefois, la coprésence dans les tumeurs n'est pas synonyme de coinfection, qui se produit lorsque le HPV et l'EBV infectent tous deux la même cellule épithéliale (Gupta et *al.*, 2020).

La coinfection HPV/EBV a été démontrée dans 31,2 % des cancers des VADS, qui comprennent des tumeurs malignes du larynx, de la lèvre et du cavum (Gupta et *al.*, 2020) et dans 25 % et 33,3 % des carcinomes de l'hypopharynx et des sinus paranasaux, respectivement selon une étude de Tyan et son équipe (Tyan et *al.*, 1993).

4. Détection moléculaire de HPV et EBV dans les cancers de VADS

4.1 Immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie est une technique employée en histopathologie et en cytopathologie, ayant permis des avancées majeures dans le diagnostic morphologique, notamment des cancers. Son objectif consiste à détecter certaines protéines cellulaires — qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires — spécifiques d'un type ou d'une fonction cellulaire. Le principe repose sur la réaction antigène-anticorps, le complexe formé étant révélé par un marqueur coloré qui le rend visible et localisable (**Genton, 2006**).

L'analyse par immunohistochimie de l'expression de la protéine p16, reflet indirect d'une infection HPV, est une des méthodes les plus couramment utilisées dans nombreuses études cliniques (**Mirghani et al., 2015**). Quant à l'identification de la localisation cellulaire précise de l'EBV, des techniques basées sur la morphologie sont utilisées. L'IHC peut être utilisée afin de confirmer la présence, la répartition et la localisation de l'EBV dans les cellules ou les tissus, tout en permettant de différencier l'infection latente de l'infection lytique à partir des profils d'expression protéique. La détection de l'EBV par IHC repose sur la coloration de protéines virales clés, telles que EBNA1, EBNA2, LMP1, LMP2A et BZLF (**Tonoyan et al., 2020**).

Comme toute approche technique, l'immunohistochimie présente des contraintes et des limitations. Les anticorps utilisés possèdent une stabilité temporelle restreinte, ce qui nécessite leur conservation dans des conditions appropriées et leur utilisation avant expiration, sous peine de générer des résultats faussement négatifs. Par ailleurs, seuls les tissus correctement préservés doivent être analysés. En effet, l'autolyse ou une fixation prolongée au formol peuvent entraîner une altération des antigènes, entraînant des faux négatifs, ainsi qu'une migration de ces antigènes vers les zones environnantes, ce qui peut produire un marquage diffus et rendre l'interprétation difficile en raison d'une coloration non spécifique. La présence de cellules normales dans une tumeur peut également induire des erreurs d'analyse, un phénomène particulièrement fréquent dans le cas des tumeurs des tissus mous. Enfin, le coût élevé de cette méthode en limite l'usage généralisé dans l'ensemble des laboratoires de

recherche (**Genton, 2006**).

4.2 Micropuces tissulaires (TMA: Tissue microarray)

La TMA est une technique à haut débit qui permet d'analyser à grande échelle des centaines d'échantillons de tissus cliniques archivés en utilisant l'approche "array". Cette technologie consiste à prélever de petits disques de tissu sur des blocs de tissu individuels inclus en paraffine chez un donneur et à les placer dans un bloc receveur avec des coordonnées de réseau définies. Ces collections miniaturisées de taches tissulaires permettent d'augmenter considérablement le débit pour l'examen *In situ* de l'état et de l'expression des gènes à partir de spécimens d'archives. Un seul bloc TMA peut fournir des informations sur la caractérisation moléculaire de 1000 échantillons à la fois (**Radhakrishnan et al., 2008**). La principale critique de la TMA est que la quantité de tissu analysée à l'aide de cette technique est limitée et peut ne pas être représentative de l'ensemble de l'échantillon. Cela peut poser un problème important dans les tumeurs épithéliales malignes où une hétérogénéité intratumorale existe (**Baisse et al., 2001**).

4.3 Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

Cette méthode, la plus répandue, se distingue par sa sensibilité et sa rapidité, et peut être facilement intégrée au diagnostic (**Monsonogo, 2007**). Elle consiste à utiliser plusieurs amorces spécifiques pour repérer certains gènes (**Yang et al., 2020**).

Le principe de base de la PCR est la synthèse d'ADN double brin par la réplication d'une molécule d'acide nucléique spécifique en tant que matrice par l'extension de l'amorce. Outre l'ADN polymérase résistante à la chaleur, le contrôle précis du cycle de température est également une condition essentielle de la réaction. La technologie PCR comprend principalement les trois étapes suivantes : (1) Dénaturation de l'ADN double brin à haute température (2) hybridation aux amorces spécifiques (3) Extension des amorces sous l'action de l'ADN polymérase thermorésistante (**Wang et al., 2024**).

La PCR classique, bien qu'efficace pour amplifier des séquences d'ADN spécifiques, présente plusieurs limites, dont l'amplification préférentielle de petits fragments, production de séquences chimériques, difficulté de détecter des ADN peu représentés en particulier pour

l'amplification de mélanges complexes d'ADN, ainsi qu'un risque élevé de contamination en raison des nombreuses étapes de manipulation (**Perez-toralla et al., 2015**).

4.4 PCR en temps réel

La technologie de PCR en temps réel connaît une adoption croissante dans divers domaines d'activité. Elle repose sur la mesure et l'analyse d'un signal fluorescent, dont l'intensité est directement corrélée à la quantité d'amplicons produits au cours de la réaction de PCR. Grâce à l'utilisation fréquente des systèmes en tubes et à l'absence de manipulation après l'amplification, le risque de contamination par les produits amplifiés est fortement diminué. De plus, l'ensemble du procédé est entièrement automatisé, ce qui rend cette méthode particulièrement efficace pour des analyses à haut débit ou à grande échelle (**Poitras et Houde., 2002**).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Étude épidémiologique: Tendances épidémiologiques et analyse statistique des cancers des voies aérodigestives supérieures dans l'ouest Algérien : Une étude rétrospective sur 8 ans

1.1 Objectif principal

L'objectif de cette recherche est d'étudier le profil épidémiologique des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) dans l'ouest algérien durant une période de 7 ans entre 2012 et 2019.

1.2 Objectifs secondaires

Étudier la répartition des cancers des VADS

- ✓ Par année sur une période de 2012 à 2019
- ✓ Selon la tranche d'âge des patients
- ✓ Selon le sexe des patients
- ✓ Selon la topographie tumorale
- ✓ Selon la morphologie de la tumeur
- ✓ Selon le sexe et la localisation de la tumeur

1.3 Méthodologie

1.3.1 Type de l'étude

Cette partie de travail se focalise sur une étude rétrospective descriptive s'étalant sur une période déterminée de sept ans, entre le 1 janvier 2012 et le 31 décembre 2019.

1.3.2 Population cible

Tous les patients résidents au niveau de la Wilaya de Tlemcen ainsi que celle de Ain Témouchent ayant présenté un cancer d'une (ou de plusieurs) zones des voies aérodigestives supérieures diagnostiqués et/ou pris en charge au centre hospitalier universitaire (CHU) de Tlemcen et l'établissement hospitalier (EH) de Ain Temouchent.

1.3.3 Source d'information

Les informations exploitées pour la réalisation de ce travail ont été fournies par le service d'épidémiologie et de médecine préventive du Centre hospitalier universitaire « Dr Tidjani Damerdji » de Tlemcen, ainsi que par l'Établissement hospitalier « Dr Benzerdjeb » d'Aïn Témouchent.

1.3.4 Limite de l'étude

Dans cette étude, les facteurs de risque associés aux cancers des voies aérodigestives supérieures comme la consommation d'alcool ou de tabac, ainsi que les facteurs viraux (HPV, l'EBV) n'ont pas été pris en compte en raison du manque d'informations disponibles dans les registres.

1.3.5 Analyse des données

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23, complétée par la validation et la visualisation des données à l'aide de Microsoft Excel®. Les statistiques descriptives ont été utilisées pour délimiter les caractéristiques démographiques, la distribution des tumeurs et les tendances temporelles au sein de la population étudiée.

1.3.6 Considération éthique

Nous avons effectué notre étude dans le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale.

1.4 Résultats

Cette étude nous a permis de contribuer à l'évaluation du profil épidémiologique de 1124 patients atteints de cancers de voies aérodigestives supérieures au niveau de différentes régions de l'ouest Algérien citées précédemment entre 2012 et 2019.

1.4.1 Répartition des cancers de VADS par année

Cette étude rétrospective réalisée sur 1124 patients enregistrés durant la période de sept ans a révélé que l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) a présenté des variations notables. De 8% en 2012, la prévalence a connu une légère baisse en

2013, suivie d'une augmentation progressive pour atteindre un pic de 29% en 2017, puis une forte baisse jusqu'en 2019 (Figure 6).

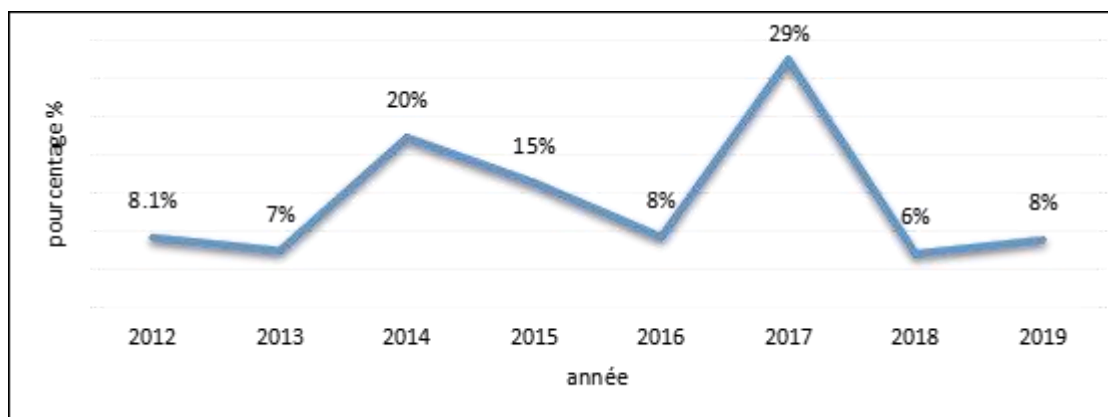


Figure 6: Répartition des cancers des VADS dans l'ouest algérien entre 2012 et 2019

1.4.2 Répartition des cancers des VADS selon les tranches d'âge

Les cancers des voies aérodigestives supérieures étaient plus fréquents dans la tranche d'âge de 60-70 ans, puis dans celle des plus de 70 ans, avec des taux respectifs de 30,01% et 27,85%. L'âge moyen des patients de cette étude était de 55,95 ans, avec une répartition des âges allant de 3 à 98 ans. Cette étude a également montré que des cas de ce cancer ont été enregistrés chez des jeunes de moins de 30 ans, avec un pourcentage de 3,01% (Tableau 5).

Tableau 5: Répartition des cancers de VADS par tranche d'âge

Tranche d'âge	Pourcentage
>30	3.01%
[30-39]	6.20%
[40-49]	10.44%
[50-59]	22.49%
[60-69]	30.01%
≤70	27.85%

1.4.3 Répartition de cancers des VADS selon le sexe

L'analyse de l'ensemble de la population étudiée a mis en évidence une nette prédominance masculine, les hommes représentant 65,8 % (740) des cas de cancer VADS contre 34,16 % (384) chez les femmes, soit un sex-ratio de 1,9 (Figure 7).

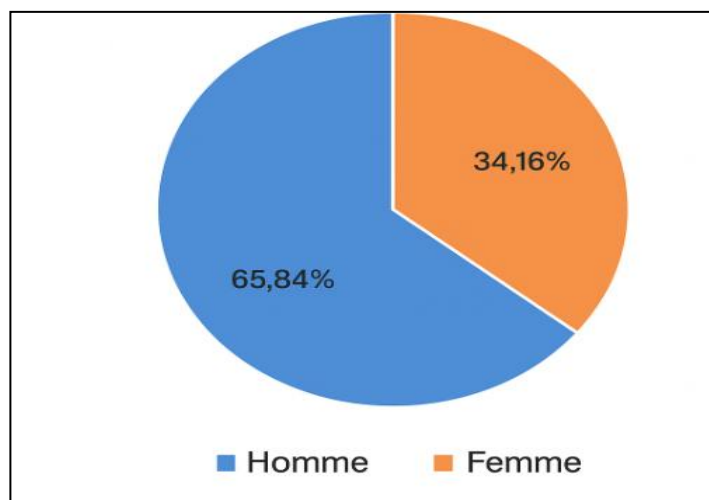


Figure 7: Répartition de cancers des VADS selon le sexe

1.4.4 Répartition de cancers des VADS selon la topographie

Le cancer du nasopharynx est apparu comme la tumeur maligne prédominante dans le spectre VADS, constituant 42% (342 cas) de tous les cas enregistrés, suivi par le cancer du larynx avec 27 %, le cancer de la cavité orale a enregistré 13%, et les cancers de l'œsophage et de l'oropharynx représentant respectivement 9 % et 8 % (Figure 8).

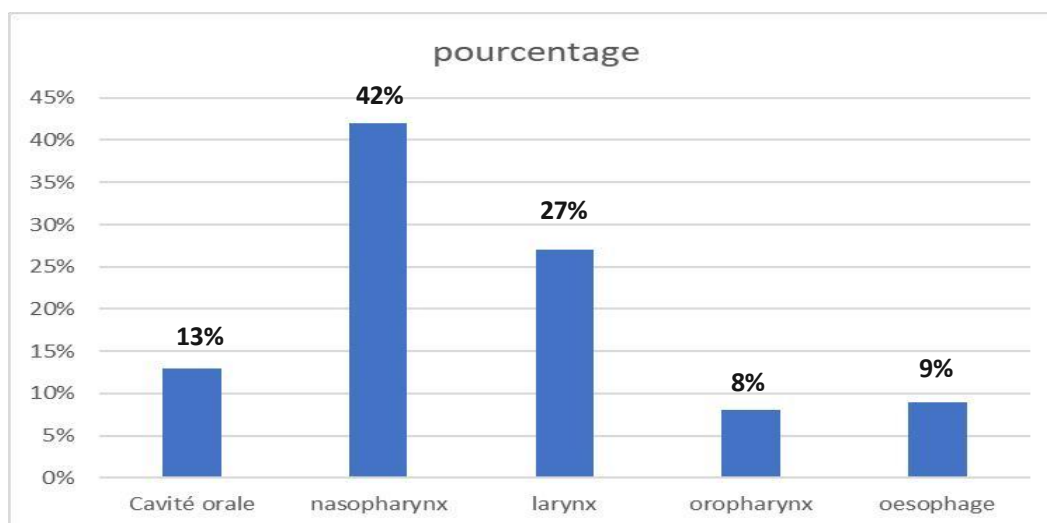


Figure 8: Répartition des cancers de VADS selon la topographie

1.4.5 Répartition de cancers des VADS selon la morphologie

L'analyse morphologique a révélé une prédominance des carcinomes, en particulier les carcinomes épidermoïdes, qui représentaient 53,46 % des cas (601 cas). Les carcinomes sans précision histologique sur le registre occupaient la deuxième place avec 37,45 % (421 cas), suivis des autres types histologiques (néoplasme malin, épithéliome malin et autres) à 5,16 %, et enfin des adénocarcinomes à 3,91 %.(Tableau 6).

Tableau 6: Répartition de cancers des VADS selon la morphologie

<i>Morphologie</i>	<i>N. cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Carcinome épidermoïde</i>	601	53.46%
<i>Carcinome sans aucune indication</i>	421	37.45%
<i>Adénocarcinome</i>	44	3.91%
<i>Autres</i>	58	5.16%

1.4.6 Répartition des cancers de VADS par sexe et topographie tumorale

La prédominance masculine a été enregistrée dans toutes les zones de cancers des voies aérodigestives supérieures, plus particulièrement pour l'oropharynx avec un taux de 86,56% chez les hommes vs. 13,43% chez les femmes à l'exception du cancer de la cavité buccale, pour lequel le pourcentage le plus élevé a été enregistré chez les femmes : 61,01% (69 cas) vs. 38,93% (44 cas) chez les hommes ($P < .0001$) (Figure 9).

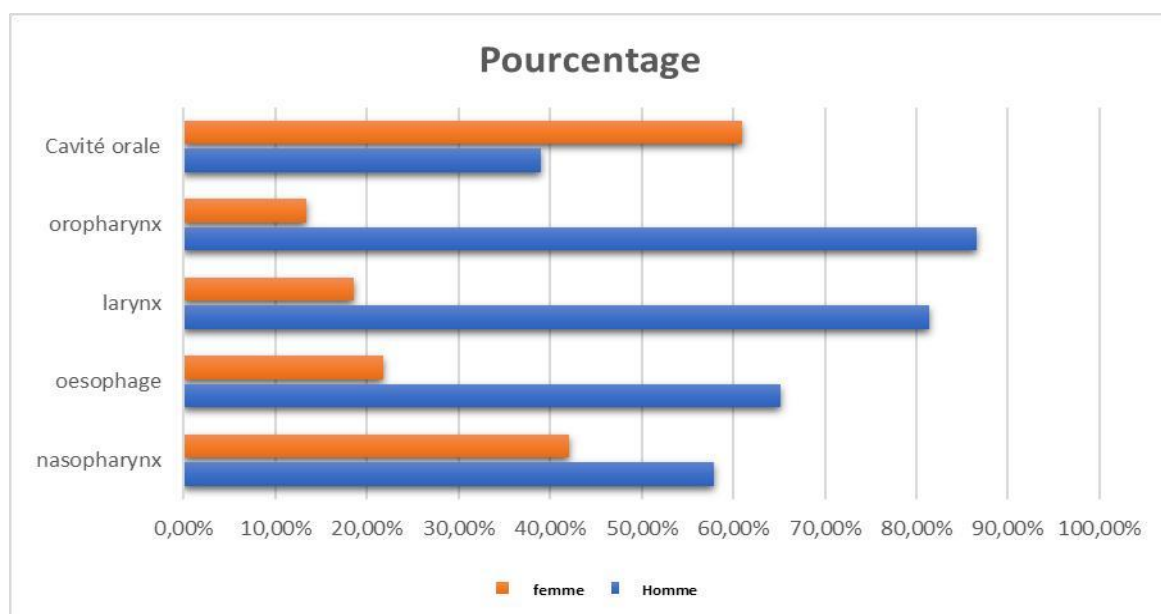


Figure 7: Répartition des cancers de VADS par sexe et topographie tumorale

1.5 Discussion

Les cancers des voies aérodigestives supérieures représentent un défi important pour la santé publique, en raison de leur caractère multidimensionnel. Les tendances internationales révèlent des fluctuations complexes de l'incidence et de la mortalité à l'échelle mondiale, avec des variations selon les contextes culturels et socio-économiques (**Gupta et Johnson, 2014**).

Les données épidémiologiques sur les cancers des VADS sont généralement présentées séparément pour chaque site spécifique, ce qui complique l'estimation de leur prévalence globale et de leur classement par rapport aux autres cancers (**Adeyemi et al., 2008**). Selon les données de GLOBOCAN 2022, le cancer du nasopharynx occupe la 12^{ème} place en Algérie avec 1 608 nouveaux cas par an et 971 décès. Le cancer de larynx se classe en 17^{ème} place, tandis que les cancers de la cavité orale et de l'oesophage occupent respectivement les 22^{ème} et 24^{ème} places (**Ferlay et al., 2022**).

Dans notre étude, 1124 cas de cancers de VADS ont été enregistrés sur une période de 7 ans. Ce résultat est similaire à celui d'une étude menée en Égypte, qui a identifié 1 140 cas sur la même durée (**Attar et al., 2010**). En revanche, il est supérieur aux données rapportées dans d'autres études africaines. En effet, des études menées au Nigeria et en Ouganda ont

rapporté respectivement 1 750 cas sur 14 ans et 194 cas sur 10 ans [(Bukola et *al.*, 2008) (Nabukenya et *al.*, 2018)].

Une prédominance masculine a été observée dans notre étude (65,8 %), avec un sex-ratio de 1,9, un résultat très similaire à ceux rapportés par l'étude d'Israa et ses collaborateurs en Égypte (Attar et *al.*, 2010), ainsi que par celle de Rochefort et *al.* en France (Rochefort et *al.*, 2024), et plusieurs autres travaux de la littérature qui indiquent que les hommes présentent une susceptibilité accrue aux cancers des voies aérodigestives supérieures, avec un risque généralement deux à cinq fois plus élevé que celui des femmes (Imard et *al.*, 2014). Dans la littérature, la prédominance des hommes parmi les personnes atteintes de ces cancers est le plus souvent associée à une exposition plus importante aux facteurs de risque, notamment l'alcoolisme et le tabagisme (Amana et *al.*, 2016).

Il convient toutefois de noter que les femmes constituaient une proportion significative des cas (34,16 %). Cette constatation pourrait s'expliquer par l'impact de facteurs de risque autres que la consommation de tabac et d'alcool dans l'étiologie de ces cancers. En effet, les facteurs culturels et religieux en Algérie limiteraient vraisemblablement la prévalence de ces comportements à risque chez les femmes. De manière générale, tant chez les hommes que chez les femmes, des facteurs environnementaux tels qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, certaines habitudes alimentaires ainsi que des infections virales, notamment par les papillomavirus humains (HPV), pourraient jouer un rôle déterminant dans la carcinogenèse des VADS, contribuant ainsi à l'incidence observée dans les deux sexes (Badoual et *al.*, 2023).

En ce qui concerne l'âge des patients, cette étude a révélé un pic d'incidence chez les patients âgés de 60 à 69 ans. Ce résultat était plus élevé que ceux généralement rapportés dans la littérature, qui suggèrent que la majorité des cancers des VADS surviennent principalement entre la cinquième et la sixième décennie (Wierzbicka et *al.*, 2025). Au Maroc, par exemple, le cancer du cavum, une localisation très caractéristique des VADS, affecte majoritairement des individus dont l'âge moyen se situe entre 55 et 57 ans chez les hommes (registre des cancers à Rabat, 2005). En Tunisie, ce cancer se développe également chez les adultes d'âge moyen atteignant un pic à environ 60 ans (Jmal et *al.*, 2005). Il convient néanmoins de

souligner que l'apparition de tumeurs chez des patients âgés de plus de 60 ans reste fréquemment observée dans d'autres études (**Bernardi et al., 2005**).

Il convient également de mettre en évidence l'apparition de cancers des VADS chez des sujets âgés de moins de 30 ans, une population généralement peu exposée au tabac et à l'alcool. Les données du consortium INHANCE, issues de 25 études cas-témoins, ont en effet montré que le tabagisme et l'alcoolisme étaient moins fréquemment impliqués dans les cancers VADS chez les jeunes adultes que chez les sujets plus âgés. Cela suggère une étiologie différente de la maladie, impliquant des facteurs tels que la prédisposition génétique, le régime alimentaire, le HPV et le EBV ainsi que les expositions professionnelles [(**Auguste, 2019**);(**Kallel et al., 2023**)].

Dans notre étude, le nasopharynx représentait la localisation prédominante des cancers des VADS avec une proportion de 42 %, suivi des cancers du larynx et de la cavité buccale. Selon l'étude menée par Bendjemana et al. en 2011, le cancer du nasopharynx constitue le premier cancer des VADS chez la femme tant en Algérie qu'en Tunisie, et le deuxième chez l'homme, après le cancer du larynx (**Bendjemana et al., 2011**). Son incidence est également élevée en Libye (**Salehiniya et al., 2018**).

Toutes les localisations des cancers des VADS ont montré une prédominance masculine, à l'exception du cancer de la cavité buccale, qui a été plus fréquent chez les femmes (61,01 % contre 38,93 % chez les hommes). Cette particularité contraste fortement avec les données de la littérature, qui s'accordent largement sur une prédominance masculine de cette pathologie (**Jemal et al., 2011**). Toutefois, des études menées par Bambara et Kayembé ont également rapporté une prédominance féminine dans des proportions similaires à Ouagadougou et en République démocratique du Congo, respectivement (**Bambara et al., 2015**). Ce résultat pourrait s'expliquer par plusieurs hypothèses. L'implication du HPV constitue l'une d'entre elles, puisque de nombreuses études ont démontré son rôle dans la pathogenèse de ces carcinomes à des taux variables (**Herrero et al., 2003**). Cependant, aucune étude épidémiologique n'a encore évalué la prévalence de cette infection au sein de la population algérienne. Par ailleurs, une mauvaise hygiène bucco-dentaire pourrait également

être un facteur déterminant, plusieurs recherches ayant récemment mis en évidence son rôle direct dans l'apparition des cancers de la cavité buccale (**Akram et al., 2013**).

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne d'origine épithéliale, se développant généralement à la surface cutanée ainsi que dans les muqueuses des voies aérodigestives et de la région anogénitale. Dans le contexte des cancers des VADS, il correspond le plus souvent au type histologique prédominant, dont certaines variantes représentent des entités anatomo-cliniques spécifiques (**Badoual et al., 2023**). Dans la présente étude, il constituait plus de la moitié des formes morphologiques observées (53,46 %), en accord avec les données rapportées dans la littérature [(**Badoual et al., 2009**); (**Ranoharison et al., 2013**)].

1.6 Conclusion

Cette recherche vient compléter le nombre limité d'études portant sur les cancers des voies aérodigestives supérieures en Algérie, notamment dans la région occidentale. En analysant divers paramètres et sous-types tumoraux, elle offre un éclairage pertinent sur la situation épidémiologique dans cette population et souligne la nécessité d'interventions de santé publique adaptées visant à alléger le fardeau des cancers de VADS en Algérie.

Cependant, il faut garder à l'esprit certaines limites, notamment l'absence de données détaillées sur les facteurs liés au mode de vie, tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, ainsi que sur le statut infectieux (HPV, EBV), ce qui restreint l'interprétation de certains résultats.

Des études prospectives incluant des échantillons plus larges et une collecte de données plus complète sont nécessaires pour confirmer ces observations et mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la carcinogenèse des VADS.

Enfin, les résultats obtenus insistent sur l'importance d'aborder les facteurs de risque modifiables en particulier le tabagisme, la consommation d'alcool ainsi que les infections virales dans les stratégies de prévention et de prise en charge des cancers des VADS. Cette étude pose ainsi les bases de recherches futures visant à explorer l'interaction complexe entre les facteurs génétiques, environnementaux et le mode de vie dans l'étiologie de ces cancers.

2. Étude moléculaire: détection de l'ADN des virus HPV et EBV dans les cancers des voies aérodigestives supérieures à partir des tissus inclus en paraffine

2.1 Objectif

Cette étude vise à explorer la participation du HPV et de l'EBV dans le développement des cancers des voies aérodigestives supérieures, en procédant à l'analyse moléculaire d'échantillons tissulaires fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE: Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded)), recueillis sur des tumeurs de patients originaires de l'ouest algérien.

2.2 Lieu d'étude

Cette section de l'étude a été effectuée au sein de divers laboratoires.:

- ✓ La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE) a été effectuée au niveau du laboratoire du Dr Khebess à Maghnia.
- ✓ L'ADN a été extrait au Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et à l'Environnement (LAMAABE) et à Wiragen Academy.
- ✓ L'amplification de l'ADN du HPV et de l'EBV a été réalisée au laboratoire LAMAABE, suivie d'une confirmation à la WiraGen Academy.

2.3 Échantillonnage

Des prélèvements tissulaires fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE), récoltés à partir des hôpitaux et des laboratoires privés des wilayas de Tlemcen et Aïn Témouchent, ont fait l'objet de cette étude.

Dans notre travail, seules les tumeurs présentant un caractère métastatique ont été retenues, tandis que toutes les tumeurs primaires ont été exclues conformément aux critères d'inclusion.

Au total, 63 échantillons de biopsies FFPE de cancers des voies aérodigestives supérieures ont été collectés. Dix biopsies ont été retirées de l'étude en raison de leur mauvaise qualité, conduisant à un échantillonnage final de 53 biopsies, comprenant 33

hommes et 20 femmes.

2.4 Matériel et Méthodes

2.4.1 Préparation des tissus

Pour chaque bloc FFPE renfermant un tissu provenant d'une région précise des VADS, et à l'aide d'un microtome, quatre sections d'une épaisseur comprise entre 10 μm et 15 μm ont été réalisées. Une cinquième section, de 0,5 μm , a servi à la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE). Chaque coupe HE a ensuite été examinée au microscope optique par un médecin anatomopathologiste afin d'identifier la zone tumorale.

2.4.2 Déparaffinage

C'est l'étape qui précède l'extraction de l'ADN, les blocs FFPE ont subi un déparaffinage à l'aide d'une solution fournie dans le kit « WiraSpin ®FFPE Genomic DNA Extraction Kit ». Pour cela, 300 μL de solution de déparaffinage ont été ajoutés dans chaque tube Eppendorf contenant 0,03g de tissu FFPE préalablement gratté à l'aide d'un scalpel. Une incubation à 90°C pendant 20 min a été réalisée, suivie d'une centrifugation à 13 000 tours pendant 5 min afin de séparer les particules de paraffine. Enfin les lysats obtenus ont été transférés dans de nouveaux tubes eppendorf pour procéder à l'extraction de l'ADN.

2.4.3 Extraction d'ADN

Après déparaffinage, l'extraction d'ADN a été réalisée à l'aide d'un kit QIAamp®DSP DNA selon les instructions du fabricant. En bref, l'échantillon est d'abord lysé avec 200 μL de tampon de lyse et 20 μL de Protéinase K à 56°C pendant 1 heure, suivi d'une incubation à 90°C pour inactiver les protéines. Après ajout de 300 μL d'isopropanol, le lysat est transféré dans une colonne de spin et centrifugé pour fixer l'ADN. Les contaminants sont éliminés par des lavages successifs avec 500 μL de tampons de lavage. Enfin, après séchage de la colonne, l'ADN est élué avec 30 à 100 μL de tampon d'élution chauffé à 65°C. L'ADN obtenue fait l'objet ensuite d'une étape de contrôle de qualité puis une analyse moléculaire.

La qualité de l'ADN a été évaluée à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop®. Les mesures ont été réalisées aux longueurs d'onde de 260 nm et 280 nm, puis le rapport 260/280 nm a été calculé pour estimer la pureté, laquelle doit se situer entre 1,8 et 2. L'ADN obtenu a

ensuite été stocké à -20 °C en vue d'une utilisation ultérieure.

2.4.4 L'amplification de l'ADN viral par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

➤ Amplification de gène L1 d'HPV par MY09/MY11

Une réaction de PCR a été réalisée à l'aide des amorces MY09/MY11 qui amplifient un fragment d'environ 450 paires de bases (pb) dans la région L1 du génome du HPV codant pour la protéine de capside majeure du virus. Cette région est hautement conservée parmi les différents génotypes de HPV, ce qui permet une détection efficace d'un large éventail de types viraux en une seule réaction PCR. Cette caractéristique en fait un outil précieux pour les études épidémiologiques et le dépistage du HPV (Depuydt *et al.*, 2007).

Pour une réaction, un mélange réactionnel de 25µL a été constitué à partir des réactifs du kit WiraGen comme indiqué dans le tableau suivant :

Tableau 6 :les réactifs utilisés pour la réaction de PCR pour les amorces MY09/MY11

Composant	Concentration	Volume (µL)
10X Taq buffer	1X	2.5
2,5 Mm dNTPs	200 µM	2
Amorce F	0,25 µM	0.625
Amorce R	0,25 µM	0.625
Taq polymerase	2,5 U	0.5
H2O	-	11.75
ADN	-	7

Les amorces utilisées étaient :

MY09 : 5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3'

MY11 : 5'-GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3'

L'amplification PCR a été réalisée suivant ces étapes : dénaturation initiale à 95°C pendant 15min, 40 cycles de dénaturation à 95°C pendant 30 s, hybridation à 53°C pendant 45

s et extension à 72°C pendant 1 min, suivi d'une extension finale à 72°C pendant 5 min.

➤ **Amplification de gène EBNA-1 et LMP-1 d'EBV**

La recherche de l'ADN du virus EBV par amplification des gènes EBNA-1 et LMP-1 codant pour des protéines impliquées dans la persistance du génome viral et l'oncogénicité du virus. Cette approche permet une détection sensible de l'EBV, notamment dans les tissus tumoraux et les fluides corporels. Ces deux gènes sont donc des cibles privilégiées pour la détection de l'EBV par PCR, notamment dans les études épidémiologiques et les diagnostics cliniques (Ryan *et al.*, 2004).

- ✓ Une réaction de PCR a été réalisée à l'aide d'amorces spécifiques du gène EBNA-1, produisant un amplicon d'environ 262pb. Le mélange réactionnel de 25µl a été constitué des réactifs du kit WiraGen comme indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7: Les réactifs utilisés pour la réaction de PCR pour les amorces EBNA-1

Composant	Concentration	Volume (µL)
2x MasterMix	1X	12.5
Amorce F	0, 4 µM	1
Amorce R	0, 4 µM	1
H2O	-	9.5
ADN	-	1

Les amorces utilisées :

EBNA-1 F : 5'-TGAATACCACCAAGAAGGTG-3'

EBNA-1 R : 5'-AGTTCCTTCGTCGGTAGTC-3'

L'amplification PCR a été réalisée dans les conditions suivantes : dénaturation initiale à 94 °C pendant 5 minutes, suivie de 35 cycles de dénaturation à 94°C pendant 30 s, hybridation à 56°C pendant 30 s, extension à 72°C pendant 1 minute, et une étape finale d'élongation unique de 10 minutes à 72 °C.

- ✓ Une réaction de PCR a été réalisée à l'aide des amorces LMP1 produisant un amplicon

de 509 bp. Le mélange réactionnel de 25µl a été préparé avec les mêmes réactifs que pour MY09/MY11.

Les amorces utilisées étaient :

LMP-1 F : 5'-AATAGACAGCCCAGTTGAAA-3'

LMP-1 R : 5'-GCAGTGCCATATCTGACGTG-3'

L'amplification PCR a été réalisée dans les mêmes conditions que pour MY09/MY11.

2.4.5 L'électrophorèse sur gel d'agarose

Après amplification, les produits de PCR ont été séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 2% pour les amplicons de moins de 200 bp et 1,5% pour les amplicons de plus de 200 bp.

L'agarose a été dissoute dans 100 mL de tampon TAE et chauffée au four à micro-ondes pour obtenir un mélange homogène. Une fois refroidi, 3 µL de Golden View ont été ajoutés, puis le mélange a été coulé lentement dans le plateau de moulage afin d'entourer correctement dents du peigne. Lorsque le gel s'est complètement solidifié, 5 µL d'ADN ont été mélangés au tampon de charge ont été déposés dans les puits. Un témoin positif, un témoin négatif et un marqueur de taille ont également été déposés dans les puits du gel.

La migration a été effectuée sous une tension d'environ 90V pendant 40 minutes, permettant une séparation efficace des fragments d'ADN. Le gel a ensuite été placé sur une table UV pour visualiser les différentes bandes d'ADN.

2.5 Résultats

2.5.1 Caractéristiques clinico-histopathologique

Le tableau 8 illustre les données de l'évaluation clinico-histopathologique des patients présentant des cancers des voies aérodigestives supérieures, en prenant en compte le sexe, les divers sites tumoraux, le nombre de cas observés et le type morphologique.

Tableau 8 : Les caractéristiques clinico-histopathologiques des patients

Localisation	Nombre total	Morphologie de la tumeur (histo-pathologie)
Cavité orale 11hommes -9 femmes	20	18 CE 2 ADC
Oropharynx 5hommes-1Femme	6	3 CE 2 Lymphomes 1 ADC
Larynx 12hommes-5femmes	17	7 ADC 10 CE
Cavum 5hommes-5femmes	10	10 CE

La cohorte étudiée regroupait 53 patients atteints de cancers des voies aérodigestives supérieures, avec un âge moyen de 55 ans et des extrêmes allant de 18 à 92 ans.

La répartition par sexe a montré une prédominance masculine, avec une prévalence de 62,26%, tandis que les femmes étaient moins touchées, représentant 37,73% des cas avec un sexe ratio de 1,6.

Le cancer de la cavité orale était le plus fréquent, avec 20 cas (37,73%), suivi du cancer du larynx, qui enregistrait 17 cas (32,07%). Enfin, le cancer de l'oropharynx était le moins représenté, avec 6 cas (11,3%).

Sur le plan histopathologique, le carcinome épidermoïde (CE) prédominait, représentant 58,5% des diagnostics. Les adénocarcinomes (ADC) suivaient avec 18,87%, tandis que les lymphomes constituaient 3,73% des cas.

2.5.2 Résultats de détection de l'ADN de HPV

La figure 10 illustre les résultats de l'électrophorèse sur gel d'agarose pour le HPV, obtenus après à une amplification avec les amorces MY09/MY11. Après migration des fragments amplifiés, aucune bande correspondant aux amplicons de 450 pb n'a été détectée, à

l'exception du témoin positif. Ainsi, l'analyse des échantillons a révélé une absence totale d'ADN du HPV.



Figure 8 : Gel d'agarose à 1,5 % illustrant le profil électrophorétique obtenu avec les amorces MY9/MY11 pour l'identification du gène HPV-L1, correspondant à une taille d'environ 450 pb.

M= Marqueur de taille, C+ = Contrôle positif, C-= Contrôle Négatif, E : Échantillons

2.5.3 Résultats de détection de l'ADN de EBV

L'analyse de l'ADN par électrophorèse sur gel d'agarose n'a révélé aucune bande correspondant aux amplicons de 262 pb générés par les amorces EBNA-1, ni aux amplicons de 509 pb issus des amorces LMP-1. Ainsi, tous les échantillons ont été considérés comme négatifs pour la détection de l'ADN d'EBV (0/53). (figure 11).

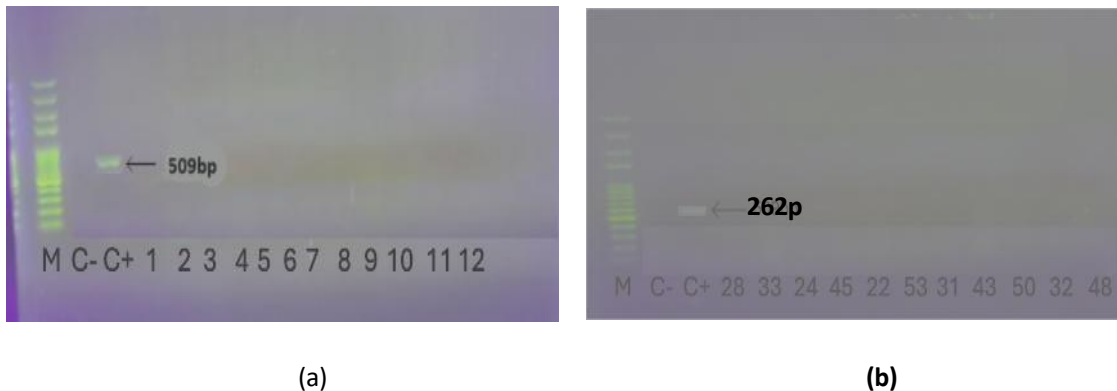


Figure 9:(a) Amplification de l'EBV par les amorces de LMP1 (509 pb)

(b) Amplification d'EBV par EBNA-1 (262bp),

M : marqueur de taille, C+ : contrôle positif, C- : contrôle négatif, E : échantillon.

2.6 Discussion

La fréquence des infections par le HPV et l'EBV dans les cancers des voies aérodigestives supérieures fluctue selon la nature des échantillons examinés, le site anatomique des tumeurs et la sensibilité des méthodes de détection employées. Plusieurs travaux ont signalé des taux de prévalence allant de 0 % à 100 % dans ces cancers [(Gallo *et al.*, 2009) ; (Gavid *et al.*, 2014)].

Pour détecter l'HPV dans les cancers de VADS, les méthodes les plus couramment utilisées comprennent la PCR pour amplifier l'ADN viral, l'hybridation *In situ* (HIS) pour localiser l'ADN viral dans les tissus, et l'immunohistochimie (IHC) pour identifier la surexpression de p16, un marqueur indirect de l'infection par l'HPV à haut risque (Singhi *et al.*, 2010). En ce qui concerne l'EBV, la PCR permet une détection sensible de l'ADN viral, l'hybridation *in situ* (EBER) est reconnue comme la méthode standard pour établir le lien entre l'EBV et les tumeurs, et l'IHC pour LMP1 sert à identifier les protéines exprimées par le virus. Ces approches combinées offrent une évaluation précise et corrélée du rôle viral dans ces cancers (Turunen *et al.*, 2017).

Dans le contexte de cette analyse, des échantillons provenant de différentes localisations des voies aérodigestives supérieures, notamment cavité orale, l'oropharynx, le nasopharynx et le larynx ont été analysés. La recherche de l'ADN du HPV a été effectuée par PCR conventionnelle seule en utilisant le couple d'amorce universelles MY09/MY11 qui cible une région hautement conservée du gène L1. Cette amplification génère un fragment d'environ 450 pb, permettant la détection d'un large éventail de génotypes de HPV. La région L1, l'une des plus conservées du génome viral, constitue une cible privilégiée pour la détection de divers types de HPV. De plus, sa position éloignée de la région E2 (site de cassure le plus fréquent lors de l'intégration virale) permet de réduire considérablement le risque de détection erronée (Monsonogo *et al.*, 2007).

Les analyses réalisées pour la détection de l'ADN du HPV dans notre cohorte se sont avérées négatives. Ces observations concordent avec une étude menée en Asie, qui a évalué par PCR la présence d'ADN du HPV dans des lignées cellulaires de carcinome oral, et dont les résultats ont également révélé une absence complète de cet ADN viral (Hamid *et al.*, 2007). De même, Dans une cohorte chinoise, 0% d'ADN du HPV a été enregistré au niveau

des tumeurs des amygdales (**Li et al., 2003**). Par ailleurs, dans une étude de Nahet et *al.*, portant sur le génotypage de l'ADN du HPV dans des cas de cancers anogénitaux, de cancers des VADS et de cancers cutanés dans la population de l'Ouest algérien, 10 cas de cancers des voies aérodigestives supérieures ont été analysés. Seuls 10 % d'entre eux étaient HPV positifs. Cette étude a utilisé le test INNO LIPA HPV Genotyping Extra, une méthode d'hybridation moléculaire, reposant sur des sondes spécifiques fixées sur une bande permettant la détection de l'ADN amplifié par PCR, et l'identification précise des génotypes du HPV (**Nahet et al., 2016**). Dans une autre étude réalisée sur une cohorte de patients taïwanais atteints de carcinomes épidermoïdes des amygdales, 12.6% des 111 échantillons analysés se sont révélés HPV positif (**Chih-Yen et al., 2008**). De plus, une étude sur la prévalence de l'ADN du HPV dans les cancers des voies aérodigestives supérieures entre deux groupes géographiques (Europe centrale et Amérique latine) a également mis en évidence une prévalence relativement faible de ce virus dans les deux régions, avec une prévalence globale de l'ADN du HPV16 de 3,1% (6 cas sur 196), répartie entre 4,4% dans l'oropharynx, 3,8 % dans l'hypopharynx/larynx, et aucune détection dans la cavité buccale (**Ribeiro et al., 2011**).

En outre, plusieurs travaux antérieurs indiquent que l'implication du HPV varie selon le site anatomique de la lésion et l'origine géographique des patients et que l'infection est davantage observée chez des patients plus jeunes, souvent moins ou non consommateurs de tabac et/ou d'alcool (**Tran et al., 2007**). À titre d'exemple, en Asie, la prévalence du HPV dans les cancers des VADS est estimée entre 0 % et 34,4 %. (**Lam et al., 2016**).

En 2005, Kreimer *et al.* ont réalisé une méta-analyse mondiale de 60 études incluant 5046 échantillons biopsiques de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures en utilisant la PCR pour détecter et géotyper l'ADN du HPV. Cette analyse a révélé que 26% étaient HPV positifs, toutes localisations confondues (**Kreimer et al., 2005**). Par ailleurs, en Amérique du Nord et en Europe du Nord, la prévalence des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx associés au HPV est particulièrement élevée. Des études récentes estiment que 60 à 80 % des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx seraient liés à une infection par le HPV, principalement le génotype 16 (**Badoual et al., 2023**).

L'absence de détection d'ADN du HPV dans notre travail pourrait être attribuée à divers facteurs environnementaux et comportementaux : consommation élevée de tabac et/ou d'alcool, hygiène bucco-dentaire insuffisante, infections chroniques (notamment par *Candida albicans*) (**Bensadoun et al., 2011**), déficits nutritionnels, ainsi qu'une exposition professionnelle à des agents cancérigènes (**Luce, 2022**). Il est également possible que le HPV ne représente pas un facteur de risque majeur dans l'étiologie des cancers des VADS au sein de la population de l'Ouest algérien analysée.

Par ailleurs, la qualité des prélèvements a une importance capitale. En effet, les tissus frais sont généralement privilégiés pour la détection de l'ADN viral en raison de la meilleure préservation de l'intégrité de l'ADN, facilitant ainsi l'amplification et réduisant le risque des faux négatifs (**Pérez et al., 2005**). De plus, la sensibilité des techniques de détection est cruciale. Certaines méthodes, telle que la PCR conventionnelle, peuvent être moins performantes comparativement à la PCR en temps réel (qPCR) ou à la PCR digitale (dPCR), ce qui peut entraîner une non-détection en cas de faible charge virale (**Boukharta et al., 2011**).

Dans cette étude, seules les amorces MY09/MY11 ont été appliquées pour la mise en évidence de l'ADN du HPV. La PCR avec ces amorces génériques est une technique couramment employée pour la détection du HPV et est considérée comme l'une des plus sensibles. Cependant, la longueur du fragment amplifié (450 pb) constitue une limitation, en particulier dans les échantillons où l'ADN est dégradé (**Vietía et al., 2014**). En revanche, Les amorces GP5+/GP6+ peuvent constituer une alternative plus efficace dans ces cas (**Venceslau et al., 2014**). En effet, Remmerbach et al, en analysant des frottis de muqueuse buccale de patients suspectés de lésions carcinomateuses, ont montré que l'ADN HPV a été détecté dans 2,8 % des échantillons lorsque la PCR était réalisée avec les oligonucléotides MY09/MY11, contre 35,8 % avec ceux de GP5+/GP6+. Ces résultats suggèrent que la sensibilité des amorces GP5+/GP6+ est supérieure à celle des MY09/MY11, ce qui pourrait être attribué à la plus courte longueur du fragment d'ADN amplifié par le système GP-PCR (**Remmerbach et al., 2004**).

Dans le contexte de notre étude, deux PCR spécifiques ont été réalisées pour détecter l'ADN de l'EBV, ciblant respectivement la région codant pour la protéine membranaire

latente 1 (LMP1) et l'antigène nucléaire EBNA1. Cette approche permet d'optimiser la détection de l'EBV. La détection de l'ADN de l'EBV par PCR a été démontrée comme un outil utile de dépistage de carcinome de voies aérodigestives supérieures(**Blanchard et al., 2018**).

Cette étude n'a pas mis en évidence la présence de l'ADN de l'EBV dans les échantillons de cancers des VADS. La prévalence et l'impact de l'EBV paraissent fluctuer selon la région géographique et la nature de la tumeur (**Al-Anazi et al., 2023**). Ce résultat concorde avec l'étude de Sham et al, qui en recherchant la présence de EBV dans 73 biopsies prélevées à partir de la cavité nasale et des sinus paranasaux par hybridation in situ (ISH) n'ont détecté aucun ADN viral (**Sham et al., 2012**). Des résultats similaires ont été rapportés par l'étude de Liorente et al (**Liorente et al., 2003**). De même, Goldenberg et son équipe ont analysé 300 échantillons de cancers de VADS, à l'exclusion des carcinomes du nasopharynx. Ces cruciale. Certaines méthodes, telle que la PCR conventionnelle, peuvent êtres moins performantes comparativement à la PCR en temps réel (qPCR) ou à la PCR dégitala (dPCR), ce qui peut entraîner une non-détection en cas de faible charge virale (**Boukharta et al., 2011**).

Cependant, d'autres études suggèrent une implication notable de l'EBV dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Par exemple, une étude menée en Syrie sur 80 échantillons de cancers des VADS a révélé la présence de l'EBV dans 51,2 % des cas détectée par PCR et immunohistochimie ciblant les gènes LMP1 et EBNA1 (**Gupta et al., 2020**). De même, en Chine, Tung et al. ont analysé 88 échantillons de tissus frais de carcinomes du nasopharynx par PCR, révélant une positivité à l'EBV dans 83 % des cas (**Tung et al., 1999**).

Ces résultats mettent en évidence, en comparaison avec nos données, une différence marquée liée à la localisation géographique entre les deux régions, mais également au type de tissu utilisé pour les analyses (tissu frais versus tissu inclus en paraffine),ainsi qu'aux techniques utilisées.

2.7 Conclusion

Dans le contexte de cette recherche, une analyse moléculaire a été réalisée sur plus d'une cinquantaine d'échantillons de tissus tumoraux FFPE des voies aérodigestives supérieures dans le but de rechercher la présence de deux agents viraux impliqués dans la carcinogenèse : le papillomavirus humain et le virus d'Epstein-Barr . L'amplification de l'ADN viral a été effectuée par PCR conventionnelle. Aucun des échantillons analysés n'a présenté de signal positif pour l'un ou l'autre des virus. Cette absence de détection des deux virus , bien qu'en contraste avec les données internationales rapportant une implication virale dans certains sous-types de cancers des VADS, suggère une faible prévalence ou une implication limitée du HPV et de l'EBV dans la population étudiée. Toutefois, plusieurs éléments doivent être pris en considération : le type de tissu utilisé (échantillons fixés et inclus en paraffine), la sensibilité des techniques employées, ainsi que les particularités géographiques dans la distribution des géotypes viraux.

Ces résultats soulignent l'intérêt de compléter l'approche diagnostique par des méthodes plus sensibles, telles que la PCR en temps réel (qPCR) ou le séquençage de nouvelle génération (NGS), et de renforcer la représentativité des échantillons par une extension du nombre de cas.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les cancers des voies aérodigestives supérieures posent un défi important et complexe pour la santé publique, dont l'incidence et la mortalité varient considérablement selon les contextes culturels, socio-économiques et géographiques. Leur analyse épidémiologique reste fragmentée, car les données sont souvent rapportées par site anatomique distinct, rendant difficile l'évaluation de leur prévalence globale et leur position par rapport aux autres types de cancers. Il est largement établi que ce type de cancer est fortement lié à la consommation de tabac et d'alcool, qu'éventuellement associé à l'infection par les virus HPV et EBV.

Cette recherche a permis de dégager des données clés sur l'épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures dans la région ouest de l'Algérie, tout en s'intéressant au rôle possible de deux agents viraux prédominants, à savoir le papillomavirus humain et le virus d'Epstein-Barr.

L'analyse rétrospective des cas sur une période de sept ans (2012–2019) a révélé une prédominance notable des cancers du larynx, ainsi qu'un net déséquilibre entre les sexes, les hommes étant majoritairement touchés. La tranche d'âge des patients ≤ 60 ans a également été identifiée comme la plus vulnérable.

Sur le plan virologique, l'analyse moléculaire de plus de 50 échantillons des tissus tumoraux de voies aérodigestives supérieures inclus en paraffine n'a révélé aucune détection d'ADN viral, ni pour le HPV, ni pour l'EBV. Ces résultats suggèrent une implication étiologique limitée de ces virus dans cette population. Toutefois, cette absence pourrait résulter d'une dégradation de l'ADN, de la sensibilité modérée de la méthode utilisée, ou de variations géographiques dans la distribution des géotypes viraux.

Dans la continuité de ce travail, il serait pertinent d'envisager une étude plus large englobant l'ensemble des cancers des voies aérodigestives supérieures, afin de permettre une interprétation plus approfondie des résultats en les confrontant aux données disponibles dans la littérature. Il serait également utile d'intégrer des questionnaires destinés aux patients afin de mieux cerner leurs habitudes éthylo-tabagiques et d'évaluer l'impact de ces facteurs comportementaux sur la survenue des cancers de VADS. Par ailleurs, pour l'analyse moléculaire, l'utilisation d'amorces de plus petite taille pourrait améliorer la sensibilité de détection des acides nucléiques dans les échantillons FFPE, souvent dégradés, et ainsi affiner

les résultats obtenus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adeyemi, B. F., Adekunle, L. V., Kolude, B. M., Akang, E. E. U., & Lawoyin, J. O. (2008). Head and neck cancer—A clinicopathological study in a tertiary care center. *Journal of the National Medical Association*, 100(6), 690–697. [https://doi.org/10.1016/S0027-9684\(15\)31343-2](https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)31343-2)
- Akram, S., Mirza, T., Mirza, M. A., & Qureshi, M. (2013). Emerging patterns in clinico-pathological spectrum of oral cancers. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(3), 783–787.
- Al-Anazi, A. E., Alanazi, B. S., Alshanbari, H. M., Masuadi, E., Hamed, M. E., Dandachi, I., ... & Alosaimi, B. (2023). Increased prevalence of EBV infection in nasopharyngeal carcinoma patients: A six-year cross-sectional study. *Cancers*, 15(3), 643. <https://doi.org/10.3390/cancers15030643>
- Attar, E., Dey, S., Hablas, A., Seifeldin, I. A., Ramadan, M., Rozek, L. S., & Soliman, A. S. (2010). Head and neck cancer in a developing country: A population-based perspective across 8 years. *Oral Oncology*, 46(8), 591–596. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.05.002>
- Auguste, A. (2019). *Épidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures aux Antilles françaises : facteurs de risque comportementaux, viraux et environnementaux* [Thèse de doctorat, Université Rennes 1].
- Badoual, C., Adimi, J., Martin, J., Morin, B., & Baudouin, R. (2023). Les cancers des voies aérodigestives supérieures induits par une infection par Papillomavirus humain : spécificités épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 207(3), 295–302.
- Badoual, C., Péré, H., Cros, J., et al. (2009). Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures : Quoi de neuf en 2009 ? *Annales de Pathologie*, 29(4), 265–273.
- Baisse, B., Bouzourene, H., Saraga, E. P., Bosman, F. T., & Benhattar, J. (2001). Hétérogénéité génétique intratumorale dans l'adénocarcinome colorectal humain avancé. *International Journal of Cancer*, 93(3), 346–352. <https://doi.org/10.1002/ijc.1343>
- Bambara, A. T., Millogo, M., Konsem, T., Ouoba, K., Traoré, S., & Ouédraogo, D. (2015). Les cancers de la cavité buccale : affection à prédominance féminine à Ouagadougou. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21(2), 61–66.
- Bendjemana, K., & al. (2011). Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien. *Journal Africain du Cancer*, 3(1), 59–62.
- Bernardi, D., Barzan, L., Franchin, G., et al. (2005). Treatment of head and neck cancer in elderly patients: State of the art and guidelines. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 53(1), 71–80.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Blanchard, P., Nguyen, F., Moya-Plana, A., Pignon, J. P., Even, C., Bidault, F., ... & Tao, Y. (2018). Nouveautés dans la prise en charge des carcinomes nasopharyngés. *Cancer/Radiothérapie*, 22(6–7), 492–495. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.05.010>
- Boukharta, M., Elharrak, M., & Ennaji, M. M. (2011). Diagnostic moléculaire par RT-PCR de la grippe équine au Maroc. *Les Technologies de Laboratoire*, 6(25).
- Chien, C.-Y., Su, C.-Y., Fang, F.-M., Huang, H.-Y., Chuang, H.-C., Chen, C.-M., & Huang, C.-C. (2008). Lower prevalence but favorable survival for human papillomavirus-related squamous cell carcinoma of tonsil in Taiwan. *Oral Oncology*, 44(2), 174–179.
- Des cancers à Rabat, Registre. (2005). *Registre des cancers à Rabat 2005* [PDF]. Disponible sur : http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Consulté en 2022 à l'adresse <https://gco.iarc.fr/today>
- Gallo, A., Degener, A. M., Pagliuca, G., Pierangeli, A., Bizzoni, F., Greco, A., et al. (2009). Détection du papillomavirus humain et de l'adénovirus dans les lésions bénignes et malignes du larynx. *Oto-rhino-laryngologie–Chirurgie de la tête et du cou*, 141, 276–281.
- Gavid, M., Prades, J., Pillet, S., et al. (2014). Papillomavirus humains et carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures : prévalence, rôle et implications pronostiques. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Pathologie Cervico-Faciale*, 131, A38.
- Goldenberg, D., Benoit, N. E., Begum, S., et al. (2004). Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *The Laryngoscope*, 114(6), 1027–1031. <https://doi.org/10.1097/00005537-200406000-00027>
- Gupta, B., & Johnson, N. W. (2014). Emerging and established global lifestyle risk factors for cancer of the upper aero-digestive tract. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(15), 5983–5991.
- Gupta, I., Ghabreau, L., Al-Thawadi, H., Yasmeen, A., Vranic, S., Al Moustafa, A. E., & Malki, M. I. (2020). 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. *Frontiers in Oncology*, 10, 1016. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01016>
- Hamid, S., Lim, K. P., Zain, R. B., et al. (2007). Establishment and characterization of Asian oral cancer cell lines as in vitro models to study a disease prevalent in Asia. *International Journal of Molecular Medicine*, 19(3), 453–460.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Herrero, R., Castellsagué, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., et al. (2003). Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(23), 1772–1783.
- Imard, E. P., Torre, L. A., & Jemal, A. (2014). International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncology*, 50(5), 387–403.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69–90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- Jmal, A., Boussen, H., Ghanem, A., et al. (2005). Le carcinome du nasopharynx chez l'enfant tunisien : étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique, à propos de 48 cas. *Bulletin du Cancer*, 92(11), 977–981.
- Kallel, S., Kharrat, I., Abbes, H., et al. (2023). Particularités du cancer du larynx chez le sujet jeune. *Journal Tunisien d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale*, 25–32.
- Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14, 467–475.
- Lam, E. W. H., Chan, J. Y. W., Chan, A. B. W., et al. (2016). Prevalence, clinicopathological characteristics, and outcome of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer in Southern Chinese patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25(1), 165–173. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0679>
- Li, W., Thompson, C. H., Xin, D., et al. (2003). Absence of human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Chinese patients. *The American Journal of Pathology*, 163(6), 2185–2189.
- Lioriente, J. L., Deleyiannis, F., Rodrigo, J. P., et al. (2003). Minimally invasive treatment of the nasal inverted papilloma. *American Journal of Rhinology*, 17(6), 335–341. <https://doi.org/10.1177/194589240301700604>
- Manos, M. M. (1989). The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomavirus. *Cancer Cells*, 7, 209–214.
- Mirghani, H., Amen, F., Blanchard, P., Moreau, F., Guigay, J., Hartl, D. M., et al. (2015). Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *International Journal of Cancer*, 136(7), 1494–1503. <https://doi.org/10.1002/ijc.28774>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Monsonogo, J. (2007). Prévention du cancer du col (II) : vaccination prophylactique contre le VPH, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *La Presse Médicale*, 36(4 Pt 2), 640–666. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(07\)92553-2](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(07)92553-2)
- Monsonogo, J., Dalstein, V., Briolat, J., et al. (2007). Méthodes de PCR. Apport de l'Amplicor et du génotypage. In *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus* (pp. 47–53).
- Nabukenya, J., Hadlock, T. A., & Arubaku, W. (2018). Carcinome épidermoïde de la tête et du cou dans l'ouest de l'Ouganda : maladie d'incertitude et de mauvais pronostic. *OTO Open*, 2(1). <https://doi.org/10.1177/2473974X18777013>
- Nahet, A., Boublenza, L., Hassaine, H., et al. (2016). Le génotypage d'ADN d'HPV : une étude de cancers ano-génitaux, de cancers des VADS et de cancers cutanés dans la population de l'ouest algérien. *Bulletin du Cancer*, 103(5), 455–460.
- Pérez, L. O., Abba, M. C., Laguens, R. M., & Golijow, C. D. (2005). Analysis of adenocarcinoma of the colon and rectum: Detection of human papillomavirus (HPV) DNA by polymerase chain reaction. *Colorectal Disease*, 7(5), 492–495. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00809.x>
- Pérez-Toralla, K., Pekin, D., Bartolo, J.-F., Marin, J.-M., & Taly, V. (2015). PCR digitale en micro-compartiments. *Médecine/Sciences*, 31(1), 84–92. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153101021>
- Poitras, É., & Houde, A. (2002). La PCR en temps réel: principes et applications. *Reviews in Biology and Biotechnology*, 2(2), 2–11.
- Radhakrishnan, R., Solomon, M., Satyamoorthy, K., Ramachandra, S., & Batra, P. (2008). Tissue microarray – a high-throughput molecular analysis in head and neck cancer. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(3), 166–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00609.x>
- Ranoharison, H. D., Rajaonarison Ny Ony Narindra, L. H., Randrianantenaina, F. R., Hasiniatsy, N. R. E., Rafaralahivoavy, T., & Ahmad, A. (2013). Carcinome épidermoïde gingival invasif géant : Imageries médicales d'un cas. *Revue Médicale de Madagascar*, 3(3), 329–332.
- Remmerbach, T. W., et al. (2004). PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: Comparison between MY09/MY11 and GP5+/6+ primer sets. *Journal of Clinical Virology*, 30(4), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2003.12.005>
- Ribeiro, K. B., Levi, J. E., Pawlita, M., et al. (2011). Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: Results from two large case-control studies in high-incidence

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

regions. *International Journal of Epidemiology*, 40(2), 489–502. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq256>

Salehiniya, H., Mohammadian, M., Mohammadian-Hafshejani, A., & MahdaviFar, N. (2018). Nasopharyngeal cancer in the world: Epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World Cancer Research Journal*, 5(1), e1046.

Sham, C. L., To, K. F., Chan, P. K. S., et al. (2012). Prevalence of human papillomavirus, Epstein–Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. *Head & Neck*, 34(4), 520–533. <https://doi.org/10.1002/hed.21760>

Singhi, A. D., & Westra, W. H. (2010). Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer*, 116(9), 2166–2173.

Tonoyan, L., Chevalier, M., Vincent-Bugnas, S., Marsault, R., & Doglio, A. (2020). Detection of Epstein–Barr virus in periodontitis: A review of methodological approaches. *Microorganisms*, 9(1), 72. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010072>

Tran, N., Rose, B. R., & O'Brien, C. J. (2007). Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer. *Head & Neck*, 29(1), 64–70. <https://doi.org/10.1002/hed.20429>

Turunen, A., Rautava, J., Grénman, R., Syrjänen, K., & Syrjänen, S. (2017). Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs (EBERs) associated with poor prognosis of head and neck carcinomas. *Oncotarget*, 8(16), 27328–27338. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16033>

Tyan, Y. S., Liu, S. T., Ong, W. R., Chen, M. L., Shu, C. H., & Chang, Y. S. (1993). Detection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in head and neck tumors. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(1), 53–56. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.1.53-56.1993>

Venceslau, E. M., Bezerra, M. M., Lopes, A. C. M., et al. (2014). Detecção de HPV utilizando iniciadores MY09/MY11 e GP5+/GP6+ em pacientes com alterações citológicas e/ou colposcópicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 50(4), 280–285. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20140042>

Vietía, D., Liuzzi, J., Ávila, M., De Guglielmo, Z., Prado, Y., & Correnti, M. (2014). Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinoma. *ecancermedicalscience*, 8, 475. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2014.475>

Wang, M., Cai, J., Chen, J., Liu, J., Geng, X., Yu, X., & Yang, J. (2024). PCR techniques and their clinical applications. In *Biochemistry*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.110220>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wierzbicka, M., Pietruszewska, W., Maciejczyk, A., Jackowska, J., & Szyfter, W. (2025). Trends in incidence and mortality of head and neck cancer subsites among elderly patients: A population-based analysis. *Cancers*, 17(3), 548. <https://doi.org/10.3390/cancers17030548>
- Yang, J., Liu, Z., Zeng, B., Hu, G., & Gan, R. (2020). Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Letters*, 495, 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.005>
- Tung, Y. C., Lin, K. H., Chu, P. Y., Hsu, C. C., & et al. (1999). Detection of human papillomavirus and Epstein–Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma by polymerase chain reaction. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 15(5), 256–262.
- Alain, S., Hantz, S., & Denis, F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Service de bactériologie-virologie-hygiène, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges*, 12, 1–17.
- Andrei, G., Trompet, E., & Snoeck, R. (2019). Novel therapeutics for Epstein–Barr virus. *Molecules*, 24(5), 997. <https://doi.org/10.3390/molecules24050997>
- Andres, E. (2011). Carences vitaminiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 25, 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.ncp.2011.06.007>
- Arvers, P., Mathern, G., & Dautzenberg, B. (2018). Les anciens et nouveaux produits du tabac. *Revue de Pneumologie Clinique*, 74(3), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.04.005>
- Augustin, J. G., Lepine, C., Morini, A., Brunet, A., Veyer, D., Brochard, C., ... & Badoual, C. (2020). HPV detection in head and neck squamous cell carcinomas: what is the issue?. *Frontiers in Oncology*, 10, 1751.
- Baan, R., Grosse, Y., Straif, K., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., & Coglian, V. (2009). A review of human carcinogens—Part F: Chemical agents and related occupations. *The Lancet Oncology*, 10(12), 1143–1144. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70358-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70358-4)
- Badoual, C., Adimi, Y., Martin, J., Morin, B., & Baudouin, R. (2023). Les cancers des voies aérodigestives supérieures induits par une infection par Papillomavirus humain : Spécificités épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 207(3), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.10.019>
- Baer, B., Bankier, A., & Biggin, M. (1984). DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein–Barr virus genome. *Nature*, 310, 207–211. <https://doi.org/10.1038/310207a0>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Basheeth, N., & Patil, N. (2019). Biomarqueurs dans le cancer de la tête et du cou : une mise à jour. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 71(Suppl 1), 1002–1011. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01683-1>
- Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C., & Journo, C. (2015). Les papillomavirus humains: Actualisation des connaissances. *Virus HPV, Cancer et Immunité*, 20(11), 23–58.
- Beglin, M., Melar-New, M., & Laimins, L. (2009). Human papillomaviruses and the interferon response. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 29(9), 629–635. <https://doi.org/10.1089/jir.2009.0025>
- Bensadoun, R.-J., Patton, L. L., Lalla, R. V., & al. (2011). Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: Update 2011. *Supportive Care in Cancer*, 19, 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0902-z>.
- Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., Van Doorslaer, K., zur Hausen, H., & de Villiers, E.-M. (2010). Classification des papillomavirus (PV) basée sur 189 types de PV et proposition d'amendements taxonomiques. *Virology*, 401, 70–79.
- Bishop, B., Dasgupta, J., Klein, M., Garcea, R. L., Christensen, N. D., Zhao, R., & Chen, X. S. (2007). Crystal structures of four types of human papillomavirus L1 capsid proteins: Understanding the specificity of neutralizing monoclonal antibodies. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 31803–31811. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704565200>
- Blanco, R., Carrillo-Beltrán, D., Corvalán, A. H., & Aguayo, F. (2021). High-risk human papillomavirus and Epstein–Barr virus coinfection: A potential role in head and neck carcinogenesis. *Biology*, 10(12), 1232. <https://doi.org/10.3390/biology10121232>
- Bolz, J., Dosá, E., Schubert, J., & Eckert, A. W. (2014). Bacterial colonization of microbial biofilms in oral squamous cell carcinoma. *Clinical Oral Investigations*, 18(2), 409–414. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1007-2>
- Bonfils, P., & Chevallier, J.-M. (2017). *Anatomie ORL* (4e éd., Vol. 3). Lavoisier-Médecine Sciences.
- Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., et al. (2009). A review of human carcinogens – Part B: Biological agents. *The Lancet Oncology*, 10(4), 321–322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70096-8)
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Carpén, T., Syrjänen, S., Jouhi, L., Randen-Brady, R., Haglund, C., Mäkitie, A., Mattila, P. S., & Hagström, J. (2020). Epstein–Barr virus (EBV) and polyomaviruses are detectable in oropharyngeal cancer and EBV may have prognostic impact. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 69, 1615–1626. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02580-y>
- Chérif, M. H., Zaidi, Z., Abdellouche, D., & et al. (2010). Registre du cancer de Sétif (Algérie) : Incidence, tendance et survie, 1986–2005. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 4(2), 245–258. <https://doi.org/10.1007/s12558-010-0045-5>
- Cohen, J. I. (2000). Epstein–Barr virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 343(7), 481–492. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>
- Das, S., Dey, M. K., Devireddy, R., & Gartia, M. R. (2024). Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis. *Sensors*, 24(1), 37. <https://doi.org/10.3390/s24010037>
- David, T. P., Stobach, R. S., Ckane, M., & Davis, J. R. (1992). Biology & disease: Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Laboratory Investigation*, 67(1), Suppl., s60–s65.
- de Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
- Delecluse, H.-J., Fink, S., Tsai, M.-H., et al. (2017). Le virus d’Epstein–Barr et le centriole, nouvelles liaisons dangereuses. *Médecine/Sciences*, 33(6–7), 567–569. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173306017>
- Depuydt, C. E., Boulet, G. A., Horvath, C. A., Benoy, I. H., Vereecken, A. J., & Bogers, J. J. (2007). Comparison of MY09/11 consensus PCR and type-specific PCRs in the detection of oncogenic HPV types. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 11(4), 881–891.
- Dieudonné, Y., Martin, M., Korganow, A. S., Boutboul, D., & Guffroy, A. (2021). EBV et immunodépression. *La Revue de Médecine Interne*, 42(12), 832–843. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.08.007>
- Doescher, J., Veit, J. A., & Hoffmann, T. K. (2017). Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation. *HNO*, 65(12), 956–961. <https://doi.org/10.1007/s00106-017-0391-3>
- Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical Science*, 110(5), 525–541. <https://doi.org/10.1042/CS20050369>
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30(Suppl. 5), F55–F70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Eberly, H. W., Bao, Y., Sciscent, F., Lorenz, F. J., Rettig, E. M., & Goyal, N. (2024). Current and emerging diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in head and neck cancer. *Biomedicines*, 12(2), 415. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020415>
- Epstein, M. A., Achong, B. G., & Barr, Y. M. (1964). Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *The Lancet*, 283, 702–703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91524-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91524-7)
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., et al. (2020). *Global cancer observatory: Cancer today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- Fernandes, Q., Merhi, M., Raza, A., Inchakalody, V. P., Abdelouahab, N., Zar Gul, A. R., Uddin, S., & Dermime, S. (2018). Role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of head and neck cancers and its potential as an immunotherapeutic target. *Frontiers in Oncology*, 8, 257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00257>
- Ferré, V. M., Brousseau, J., Charpentier, C., & Péré, H. (2024). Nouveaux marqueurs développés pour le dépistage des cancers liés aux HPV. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2024(558), 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.rfl.2024.03.006>
- Galeone, C., Turati, F., Zhang, Z. F., Guercio, V., Tavani, A., Serraino, D., Brennan, P., Fabianova, E., Lissowska, J., Mates, D., Rudnai, P., Shangina, O., Szeszenia-Dabrowska, N., Vaughan, T. L., Kelsey, K., McClean, M., Levi, F., Hayes, R. B., Purdue, M. P., ... La Vecchia, C. (2015). Relation of allium vegetables intake with head and neck cancers: Evidence from the INHANCE consortium. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(9), 1641–1650. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500042>
- Gavid, M., Prades, J., Pillet, S., & al. (2014). Papillomavirus humains et carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures: Prévalence, rôle et implications pronostiques. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 131, A38.
- Genton, C. Y. (2006). L'immunohistochimie: Son principe, ses applications et ses limites. *Clinics in Mother and Child Health*, 3(1), 477–482.
- Giger, R. (2016). Cancers ORL des voies aérodigestives supérieures – Actualité et innovations. *Revue Médicale Suisse*, 12(503), 188–191.
- Gillison, M. L. (2004). Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Seminars in Oncology*, 31(6), 744–754. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2004.09.011>
- Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., ... & Sidransky, D. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 709–720. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Giraldi, L., Collatuzzo, G., Hashim, D., Franceschi, S., Herrero, R., Chen, C., Schwartz, S. M., Smith, E., Kelsey, K., McClean, M., Gillison, M., Boccia, S., Hashibe, M., Lee, Y.-C. A., & Boffetta, P. (2021). Infection with human papilloma virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiology*, 75, 102020. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102020>
- Goldenberg, D., Benoit, N. E., Begum, S., Westra, W. H., Cohen, Y., Koch, W. M., Sidransky, D., & Califano, J. A. (2004). Le virus d'Epstein-Barr dans le cancer de la tête et du cou évalué par réaction en chaîne par polymérase quantitative. *The Laryngoscope*, 114(6), 1027–1031. <https://doi.org/10.1097/00005537-200406000-00013>
- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., & Robinson, M. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: Definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*, 233(9), 780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
- Grandis, J. R., & Twardy, D. J. (1993). Des niveaux élevés d'ARN messager du facteur de croissance alpha transformant et du récepteur du facteur de croissance épidermique sont des marqueurs précoces de la cancérogenèse dans le cancer de la tête et du cou. *Cancer Research*, 53(16), 3579–3584.
- Grandis, J. R., Melhem, M. F., Gooding, W. E., et al. (1998). Niveaux de TGF-alpha et de protéine EGFR dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et survie des patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(12), 824–832.
- Gruffat, H., & Manet, E. (2018). Co-infection EBV/KSHV : une alliance efficace. *Médecine/Sciences*, 34(1), 79–82. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183401020>
- Guerrero-Preston, R., Godoy-Vitorino, F., Jedlicka, A., Rodríguez-Hilario, A., González, H., Bondy, J., Lawson, F., Folawiyo, O., Michailidi, C., Dziedzic, A., et al. (2016). 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment. *Oncotarget*, 7(33), 51320–51334. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9710>
- Guillet, J. (2010). *Carcinomes épidermoïdes liés aux papillomavirus humains : transmission avec cancérogénèse des muqueuses orales et génitales* [Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré Nancy I].
- Haguenoer, J.-M. (1982). *Les cancers professionnels*. Paris : Technique & Documentation Lavoisier.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hans, S., & Brasnu, D. (2010). Cancers ORL : conduite à tenir et traitement. In *Traité de médecine Akos*. Paris : Elsevier Masson SAS.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Hassanein, M., Callison, J. C., Callaway-Lane, C., Aldrich, M. C., Grogan, E. L., & Massion, P. P. (2012). The state of molecular biomarkers for the early detection of lung cancer. *Cancer Prevention Research*, 5(9), 992–1006. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0113>
- Hjalgrim, H., Friberg, J., & Melbye, M. (2007). The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski et al. (Eds.), *Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis* (pp. 929–959). Cambridge University Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK474281/>
- Hooper, S. J., Wilson, M. J., & Crean, S. J. (2009). Exploring the link between microorganisms and oral cancer: A systematic review of the literature. *Head & Neck*, 31(9), 1228–1239. <https://doi.org/10.1002/hed.21140>
- Hoover, S. E., Kawada, J., Wilson, W., & Cohen, J. I. (2008). Excrétion oropharyngée du virus d'Epstein-Barr en l'absence de lymphocytes B circulants. *Journal of Infectious Diseases*, 198(3), 318–323. <https://doi.org/10.1086/589714>
- Houen, G., & Trier, N. H. (2021). Epstein–Barr virus and systemic autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 11, 587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>
- Hutt-Fletcher, L. M. (2007). Epstein–Barr virus entry. *Journal of Virology*, 81(15), 7825–7832. <https://doi.org/10.1128/JVI.00430-07>
- International Agency for Research on Cancer. (2012). Epstein–Barr virus. In IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (Ed.), *Biological agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (Vol. 100B). <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Biological-Agents-2012>
- Jethwa, A. R., & Khariwala, S. S. (2017). Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36, 411–423. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9689-2>
- Kara, L. (2024). *Épidémiologie des Cancers dans la wilaya de Sétif* (Doctoral dissertation).
- Kawakita, D., & Matsuo, K. (2017). Alcohol and head and neck cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36, 425–434. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9690-9>
- Kempkes, B., & Robertson, E. S. (2015). Epstein–Barr virus latency: Current and future perspectives. *Current Opinion in Virology*, 14, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.08.017>
- Kerr, J. R. (2019). Epstein–Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *Journal of Clinical Pathology*, 72(10), 651–658. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205822>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kutok, J. L., & Wang, F. (2006). Spectrum of Epstein–Barr virus-associated diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 1, 375–404. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100209>
- Lacheretz-Szablewski, V., Garrel, R., Guillot, C., & Costes-Martineau, V. (2023). Tumeurs de la cavité orale et classification TNM (8e édition) : Problématiques et recommandations. *Annales de Pathologie*, 43(4), 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2023.05.003>
- Lambiel, S., & Dulguerov, P. (2017). Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Revue Médicale Suisse*, 13, 1684–1689.
- Latino-Martel, P., Druesne-Pecollo, N., & Dumond, A. (2011). Facteurs nutritionnels et risque de cancer de la cavité buccale. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 112(3), 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2011.04.002>
- Lechner, M., Liu, J., Masterson, L., et al. (2022). HPV-associated oropharyngeal cancer: Epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19, 306–327. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00603-7>
- Lewis, D. M. (2009). Verrucous oral lesions: Possibly not so innocuous after all. Squamous papilloma. *Journal of the Oklahoma Dental Association*, 100, 18–20.
- Liberale, C., Soloperto, D., Marchioni, A., Monzani, D., & Sacchetto, L. (2023). Updates on larynx cancer: Risk factors and oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12913. <https://doi.org/10.3390/ijms241612913>
- Longnecker, R. M., Kieff, E., & Cohen, J. I. (2013). Epstein–Barr virus. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (6th ed., pp. 2455–2490). Lippincott Williams & Wilkins.
- Luce, D. (2022). Expositions professionnelles et cancers des voies aéro-digestives supérieures. *Les Cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail*, (19), 25–26.
- Lutzky, V. P., Moss, D. J., Chin, D., Coman, W. B., Parsons, P. G., & Boyle, G. M. (2008). Biomarqueurs pour les cancers de la tête et du cou. *Clinical Medicine Oto-Rhino-Laryngologie*, 1, 5–15.
- Mac, M., & Moody, C. A. (2020). Epigenetic regulation of the human papillomavirus life cycle. *Pathogens*, 9(6), 483. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060483>
- Masuda, M., Kuratomi, Y., Shiratsuchi, H., Nakashima, T., Naonobu, K., & Komiyama, S. (2000). La diminution de l'expression de CD44H dans le carcinome de la langue à un stade précoce est associée à des métastases ganglionnaires tardives après une curiethérapie interstitielle. *Head & Neck*, 22(7), 662–665.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Miranda-Galvis, M., Loveless, R., Kowalski, L. P., & Teng, Y. (2021). Impacts of environmental factors on head and neck cancer pathogenesis and progression. *Cells*, 10(2), 389. <https://doi.org/10.3390/cells10020389>
- Mohammed A. J, M., Mohammed.M, M., Hafedh.H., M. (2021). Human Herpetic Viruses and Immune Profiles. Innate Immunity in Health and Disease. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.96340>
- Molina, M. A., Steenbergen, R. D. M., Pumpe, A., et al. (2024). HPV integration and cervical cancer: A failed evolutionary viral trait. *Trends in Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024>.
- Monsénego, J. (2006). *Infections à papillomavirus : État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Paris: Springer.
- Morshed, K., Polz-Gruszka, D., Szymanski, M., & Polz-Dacewicz, M. (2014). Human papillomavirus (HPV): Structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngologia Polska*, 68, 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.otpol.2014.03.005>
- Mourez, T., Burrel, S., Boutolleau, D., & Pillet, S. (2019). *Traité de virologie médicale* (2e éd.). Société Française de Microbiologie.
- Munger, K., Baldwin, A., Edwards, K. M., Hayakawa, H., Nguyen, C. L., Owens, M., Grace, M., & Huh, K. (2004). Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of Virology*, 78(21), 11451–11460.
- Münger, K., Baldwin, A., Edwards, K. M., Hayakawa, H., Nguyen, C. L., Owens, M., ... & Huh, K. (2004). Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of Virology*, 78(21), 11451–11460. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004>
- Muñoz, N., Hernandez-Suarez, G., Mendez, F., et al. (2009). Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *British Journal of Cancer*, 100(7), 1184–1190. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604986>
- Nanbo, A., & Takada, K. (2002). The role of Epstein–Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) in oncogenesis. *Reviews in Medical Virology*, 12(6), 321–326. <https://doi.org/10.1002/rmv.362>
- National Cancer Institute. (n.d.). *Head and neck cancer – patient version fact sheet*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Retrieved May 2, 2025, from <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>
- Ozbun, M. A. (2019). Extracellular events impacting human papillomavirus infections: Epithelial wounding to cell signaling involved in virus entry. *Papillomavirus Research*, 7, 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.02.003>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Parker, T. M., Smith, E. M., Ritchie, J. M., Haugen, T. H., Vonka, V., Turek, L. P., & Hamsikova, E. (2006). Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors. *Oral Oncology*, 42(3), 288–296. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.08.003>
- Perez-Losada, M., Christensen, R. G., McClellan, D. A., Adams, B. J., Viscidi, R. P., Demma, J. C., & Crandall, K. A. (2006). Comparing phylogenetic codivergence between polyomaviruses and their hosts. *Journal of Virology*, 80(12), 5663–5669. <https://doi.org/10.1128/JVI.00060-06>
- Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G., Zervoudis, S., Koukouli, Z., Bothou, A., et al. (2016). Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. *Maedica (Bucur)*, 11(1), 48–54.
- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), e609–e616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
- Prétet, J.-L., Charlot, J.-F., & Mougin, C. (2007). Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 191(3), 611–623. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)32606-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32606-7)
- Pritchett, R., Pedersen, M., & Kieff, E. (1976). Complexity of EBV homologous DNA in continuous lymphoblastoid cell lines. *Virology*, 74(1), 227–231. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(76\)90156-2](https://doi.org/10.1016/0042-6822(76)90156-2)
- Purtillo, D. T., Stobach, R. S., Ckane, M., & Davis, J. R. (1992). Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Laboratory Investigation*, 67(1 Suppl.), 60s–65s.
- Rechsteiner, M. P., Berger, C., Zauner, L., Sigrist, J. A., Weber, M., Longnecker, R., Bernasconi, M., & Nadal, D. (2008). Latent membrane protein 2B regulates susceptibility to induction of lytic Epstein–Barr virus infection. *Journal of Virology*, 82(4), 1739–1747. <https://doi.org/10.1128/JVI.01856-07>
- Rickinson, A. (2001). Epstein–Barr virus. *Virus Research*, 82(1–2), 109–113. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(01\)00386-0](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(01)00386-0)
- Righini, C. A. (2006). *Étude des altérations épigénétiques dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) : Implication dans le diagnostic, le suivi et le pronostic des patients* [Thèse de doctorat, Université Joseph-Fourier - Grenoble I].
- Ryan, J. L., Fan, H., Glaser, S. L., & al. (2004). Epstein-Barr virus quantitation by real-time PCR targeting multiple gene segments: A novel approach to screen for the virus in paraffin-embedded tissue and plasma. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 6(4), 378–385. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60532-2](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60532-2)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sagna, M., & Tani. (2012). Caractérisation moléculaire du VIH et du papillomavirus humain chez les femmes en âge de procréer infectées et diagnostic précoce par PCR du VIH chez leurs enfants au centre médical Saint Camille et au CERBA – Ouagadougou.
- Salehiniya, H., Mohammadian, M., Mohammadian-Hafshejani, A., & et al. (2018). Nasopharyngeal cancer in the world: Epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ*, 5(1), e1046.
- Santpere, G., Darre, F., Blanco, S., Alcami, A., Villoslada, P., Mar Albà, M., & Navarro, A. (2014). Genome-wide analysis of wild-type Epstein–Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 Genomes Project. *Genome Biology and Evolution*, 6(4), 846–860. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu054>
- Siddiqa, A., Zainab, M., Qadri, I., Bhatti, M. F., & Prish, J. L. (2014). Prevalence and genotyping of high-risk human papillomavirus in cervical cancer samples from Punjab, Pakistan. *Viruses*, 6, 2762–2777. <https://doi.org/10.3390/v6072762>
- Sixbey, J. W., Shirley, P., Chesney, P. J., Buntin, D. M., & Resnick, L. (1989). Detection of a second widespread strain of Epstein–Barr virus. *The Lancet*, 334(8663), 761–765. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90693-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90693-0)
- Spafford, M. F., Koeppe, J., Pan, Z., Archer, P. G., Meyers, A. D., & Franklin, W. A. (1996). Corrélation des marqueurs tumoraux p53, bcl-2, CD34, CD44H, CD44v6 et Ki-67 avec la survie et les métastases dans le carcinome épidermoïde laryngé. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 122(6), 627–632.
- Srisathaporn, S., Ekalaksananan, T., Heawchaiyaphum, C., Aromseree, S., Maranon, D. G., Altina, N. H., Nukpook, T., Wilusz, J., & Pientong, C. (2025). LINC00944 induite par l’EBV : un moteur de la progression du cancer de la bouche et un influenceur de la différenciation des macrophages. *Cancers*, 17(3), 491. <https://doi.org/10.3390/cancers17030491>
- Starr, J. R., Daling, J. R., Fitzgibbons, E. D., et al. (2001). Serologic evidence of herpes simplex virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Research*, 61(23), 8459–8466.
- Su, Z. Y., Siak, P. Y., Leong, C. O., & Cheah, S. C. (2023). The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1116143. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1116143>
- Syrjänen, S., & Syrjänen, K. (2019). HPV in head and neck carcinomas: Different HPV profiles in oropharyngeal carcinomas – Why?. *Acta Cytologica*, 63(2), 124–142. <https://doi.org/10.1159/000497397>
- Therkildsen, M. H., Mandel, U., Christensen, M., & Dabelsteen, E. (1993). Antigènes glucidiques simples de type mucine Tn et sialosyl-Tn dans les carcinomes des glandes salivaires. *Cancer*, 72(4), 1147–1154.

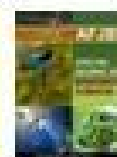
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Thorley-Lawson, D. A., & Gross, A. (2004). Persistence of the Epstein–Barr virus and the origins of associated lymphomas. *The New England Journal of Medicine*, 350(13), 1328–1337. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032015>
- Tramacere, I., Negri, E., Bagnardi, V., Garavello, W., Rota, M., Scotti, L., et al. (2010). A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation. *Oral Oncology*, 46(7), 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.024>
- Trivedi, P., Slack, F. J., & Anastasiadou, E. (2018). Epstein–Barr virus: From kisses to cancer, an ingenious immune evader. *Oncotarget*, 9(92), 36411–36412. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26470>
- Van Ranst, M., Tachezy, R., Delius, H., & Burk, R. D. (1993). Taxonomy of the human papillomaviruses. *Papillomavirus Report*, 4(2), 61–65.
- Warburton, A., Della Fera, A. N., & McBride, A. A. (2021). Dangerous liaisons: Long-term replication with an extrachromosomal HPV genome. *Viruses*, 13(9), 1846. <https://doi.org/10.3390/v13091846>
- Wood, V. H., O’Neil, J. D., Wei, W., Stewart, S. E., Dawson, C. W., & Young, L. S. (2007). Epstein–Barr virus-encoded EBNA1 regulates cellular gene transcription and modulates the STAT1 and TGF- β signaling pathways. *Oncogene*, 26, 4135–4147. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210216>
- Zanella, L., Riquelme, I., Buchegger, K., Abanto, M., Ili, C., & Brebi, P. (2019). A reliable Epstein–Barr virus classification based on phylogenomic and population analyses. *Scientific Reports*, 9, 9829. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46172-3>
- Zimber, U., Adldinger, H. K., Lenoir, G. M., Vuillaume, M., von Knebel Doeberitz, M., Laux, G., Desgranges, C., Wittmann, P., Freese, U. K., & Schneider, U. (1986). Geographical prevalence of two types of Epstein–Barr virus. *Virology*, 154(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(86\)90277-4](https://doi.org/10.1016/0042-6822(86)90277-4)

ANNEXES



African Journal of Biological Sciences



<https://doi.org/10.33472/AFJBS.6.5.2024.2371-2380>

Epidemiological Trends and Statistical Analysis of Upper Aerodigestive Tract Cancer in Western Algeria: A 7-Year Study

Abia Khouani^{1*}, Lamia Houblenza¹, Ilyes Zafra^{1*}, Nafissa Chabni², Riad Ben Hbib², Hafida Hassaine¹

¹ Laboratory of Microbiology applied to the Food Industry, Biomedical and the Environment, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe Sciences, Department of Biology, University of Tlemcen, Algeria;

² Department of Epidemiology, Dr Tidjani Damerdji University Hospital, Tlemcen, Algeria.

* Author for correspondence: E-mail abia.khouani@univ-tlemcen.dz, ilyes.zafra@univ-tlemcen.dz

Article History
Volume 6, Issue 5, 2024
Received: 01 May 2024
Accepted: 05 May 2024
DOI: [10.33472/AFJBS.6.5.2024.2371-2380](https://doi.org/10.33472/AFJBS.6.5.2024.2371-2380)

Abstract

Uncontrolled cell proliferation characterizes cancer, driven by abnormal gene expression intricately linked to cell cycle dysregulation. Algeria has witnessed a significant escalation in cancer incidence and mortality rates, with 32,802 deaths recorded in 2020. This surge is largely attributed to prevalent risk factors such as tobacco and alcohol consumption, coupled with inadequate intake of fruits and vegetables, all major contributors to upper aerodigestive tract (UADT) cancers. Additionally, viral factors, notably Human Papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr Virus (EBV), play significant roles in UADT cancer etiology. This category encompasses tumors affecting the oral cavity, pharynx, and larynx, primarily characterized by epidermoid histological features. This study represents a comprehensive statistical analysis of UADT cancer patients in western Algeria utilizing SPSS software, over the period spanning 2012 to 2019, whereas a total of 1,124 cases of UADT cancer were documented in western Algeria, peaking notably in 2017. The larynx emerged as the most frequently affected site, comprising 60.3% of recorded cases. Males exhibited a higher susceptibility, constituting 75% of the affected population, with the age group ≤ 60 demonstrating the highest representation. This recent epidemiological investigation holds significant implications for clinical practice and preventive healthcare strategies aimed at addressing the burden of UADT cancer.

Keywords: Cancer, Risk Factors, Epidemiology, Public Health, Algeria.

Introduction

Cancers affecting the upper aerodigestive tract (UADT), encompassing anatomical regions such as the lips, oral cavity, pharynx, larynx, salivary glands, and esophagus, constitute a formidable global health challenge. With 1.4 million new cases diagnosed in 2018, UADT cancers rank as the sixth most prevalent malignancies, accounting for 8.1% of all cancer sites [1]. This collective term serves to underscore the intricate interplay of various physiological systems within the upper digestive and respiratory pathways.

The etiology of UADT cancers is multifaceted, reflecting a complex interplay between genetic predisposition and environmental exposures. Lifestyle factors, including alcohol consumption, cigarette smoking, betel nut chewing, and poor oral hygiene, collectively contribute to an elevated risk of developing multiple squamous cell carcinomas (SCC) within the UADT [2]. Moreover, dietary habits characterized by inadequate intake of green vegetables and fruits further exacerbate this risk profile. Notably, the emergence of oncogenic strains of the human papillomavirus (HPV), predominantly HPV-16, has garnered significant attention in recent years, particularly in the context of oropharyngeal tumors. Infection with HPV represents a pivotal risk factor, implicated in the pathogenesis of UADT cancers, albeit to a lesser extent compared to traditional carcinogens [3]. Similarly, the Epstein-Barr virus (EBV), a member of the herpesvirus family, has been implicated in nasopharyngeal carcinoma, further underscoring the diverse viral etiologies underlying UADT malignancies.

Against this backdrop, this work endeavors to furnish a comprehensive overview of the epidemiological landscape of UADT cancers in western Algeria over a span of seven years. By synthesizing existing data and elucidating key trends, this study aims to shed light on the prevalence, distribution, and determinants of UADT cancers within the region. Through a nuanced understanding of these epidemiological patterns, stakeholders can inform evidence-based interventions and policy initiatives aimed at mitigating the burden of UADT cancers in this population.

Materials and Methods

Data collection

Data acquisition for this retrospective study was facilitated through collaboration with the Epidemiology Department of the Western Algeria Hospital Centre. A comprehensive dataset

comprising 1,124 cases of upper aerodigestive tract (UADT) cancer diagnosed between 2012 and 2019 was meticulously curated for analysis.

Inclusion criteria encompassed patients with histopathological confirmed UADT cancer diagnoses within the specified time frame. Exclusion criteria were applied to ensure the integrity and homogeneity of the study cohort, excluding cases with incomplete or inconsistent clinical records.

Data analysis

Statistical analysis was conducted utilizing SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23, supplemented by data validation and visualization through Microsoft Excel®. Descriptive statistics were employed to delineate demographic characteristics, tumor distribution, and temporal trends within the study population.

Ethics

Ethical considerations were paramount throughout the research process, with adherence to established guidelines and protocols governing patient confidentiality and data privacy. Institutional review board approval was obtained to ensure compliance with ethical standards and safeguard the rights and welfare of study participants.

Results

Over the 7-year study period, the incidence of upper aerodigestive tract (UADT) cancers exhibited notable variation. Commencing at 8% in 2012, the prevalence experienced a slight decline in 2013, followed by a progressive escalation culminating in a peak of 29% in 2017, subsequently declining sharply until 2019 (Fig. 1).

In this study cohort, the age distribution of UADT cancer patients revealed distinct patterns, with the age group between 60 and 69 exhibiting the highest prevalence at 30.01%, followed closely by individuals over 70 years old, comprising 27.85% of cases. The mean age at diagnosis was 56.51 years. Notably, a noteworthy percentage of 3.01% was observed among patients under 30 years old (Tab. 1).

Nasopharyngeal cancer emerged as the predominant malignancy within the UADT spectrum, constituting 42% (342 cases) of all documented cases. Laryngeal cancer followed closely, accounting for 27% of cases, with esophageal and oropharyngeal cancers representing 9% and 8%, respectively (Fig. 2).

Analysis of the entire study population underscored a clear male predominance, with males comprising 65.8% (740) of UADT cancer cases compared to 34.16% (384) in females, resulting in a sex ratio of 1.9 (Fig. 3).

Morphological analysis revealed a predominant occurrence of squamous cell carcinoma among these cancer cases, comprising 53.46% (601 cases), followed by carcinomas at 37.45% (421 cases). Other histological types, including verrucous carcinoma, spindle cell carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, and others, accounted for 5.16% collectively, with adenocarcinomas trailing at 3.91% (Tab.2).

A male predominance was observed across all areas of upper aerodigestive tract cancers, with the nasopharynx showing 57.89% cases in men versus 42.1% in women, the larynx with 81.44% in men versus 18.55% in women, the esophagus with 65.21% in men versus 21.73% in women, and the oropharynx with 86.56% in men versus 13.43% in women. Notably, oral cavity cancer exhibited a deviation from this trend, with the highest percentage occurring in women at 61.01% (69 cases) compared to 38.93% (44 cases) in men ($P < .0001$) (Fig. 4).

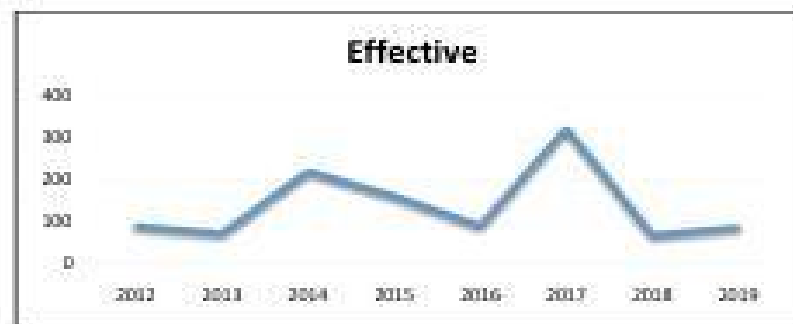


Figure 1. Distribution of UADT cancers between 2012 and 2019

Table 1. Distribution of UADT Cancers by Age Group

AGE GROUP	PERCENTAGE
>30	3.01%
[30-39]	6.20%
[40-49]	10.44%
[50-59]	22.49%
[60-69]	30.01%
≤70	27.85%



Figure 2. Topography of UADT cancers



Figure 3. Distribution of UADT Cancers by sex

Table 2. Distribution of upper aerodigestive tract cancers by morphology

Morphology	Effective	Percentage
Squamous cell carcinoma	601	53.46 %
Adenocarcinoma	44	3.91 %
Carcinoma	421	37.45 %
Other	58	5.16 %

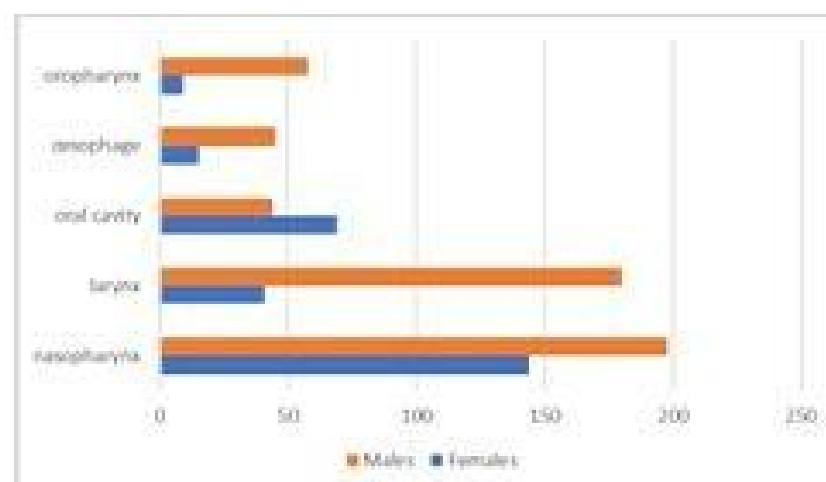


Figure 4. Distribution of UADT cancers by gender and tumor location

Discussion

Cancers of the head and neck (HNC) or upper aerodigestive tract (UADT) constitute a significant public health burden globally, accounting for 10% of all cancers and ranking fifth in terms of incidence, and sixth in terms of cancer mortality [4]. In 2020, Algeria reported 2,671 new cases and 1,558 deaths attributed to UADT cancers [5]. Our study underscores a pronounced male predominance in UADT cancers, with males comprising 65.8% of cases. These findings align with epidemiological data from Africa, the Maghreb region, and worldwide, where men exhibit a heightened susceptibility to HNC, often experiencing a twofold to fivefold greater risk than women [6]. While precise data on the prevalence of smoking and alcohol consumption among females in our geographical area are lacking, cultural and religious factors likely contribute to a lower prevalence of these risk behaviors among women. Additionally, environmental factors such as poor dental hygiene, dietary habits, and viral infections, particularly human papillomaviruses (HPV), may play significant roles in UADT carcinogenesis, potentially contributing to the observed incidence among women [7]. Our study corroborates previous literature indicating a peak incidence of UADT cancers in the age group between 60 and 69 years, consistent with global trends [7]. Notably, UADT cancers exhibit a male predominance, with a male-to-female ratio of 3.1, peaking at around 50-60 years of age [7].

While chemical risk factors such as smoking and alcohol consumption have been extensively studied, emerging evidence implicates HPV infection in a subset of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC), particularly oropharyngeal SCC (OPSCC). HPV has emerged as a major driver of malignant transformation in 20-30% of OPSCC cases, independent of traditional risk factors [8]. Similarly, the Epstein-Barr virus (EBV) has long been associated with nasopharyngeal carcinoma, potentially explaining the observed incidence among individuals under 30 years of age in our study cohort [8].

Regarding cancer topography, nasopharyngeal cancer emerged as the most prevalent, followed by laryngeal and oral cavity cancers. Notably, nasopharyngeal carcinoma exhibits geographical and racial variations, with a higher incidence observed in regions such as South China, Southeast Asia, and North Africa, particularly Libya and Tunisia [9].

Squamous cell carcinoma (SCC) is a type of epithelial malignancy that commonly emerges on the skin's surface, as well as in the linings of the aerodigestive tract and anogenital region. The incidence rates of these tumors are on the rise, largely due to significant risk factors such as ultraviolet light exposure, smoking, excessive alcohol consumption, and human papillomavirus (HPV) infection. They represent the most prevalent malignancies within upper aerodigestive tract cancers [13]. In our study, squamous cell carcinoma accounted for over half of all other morphological types (53.46%), consistent with findings in existing literature.

Overall, male dominance was observed in UADT (upper aerodigestive tract) cancers, except for oral cavity cancer, which was the most frequent site in 61.06% of women. This result slightly diverges from the literature, possibly attributable to dietary habits, particularly the inadequate consumption of fruits, vegetables, and vitamins among women in the studied geographical area (western Algeria). Nutritional factors such as diet, weight, alcohol intake, and physical activity are recognized influencers on the onset of various cancer types. While scientific evidence is less abundant, their impact on tumor progression is also underscored [14]. Factors like insufficient physical activity or potentially higher rates of HIV infection among some women, given the increased prevalence of HIV in this population, could further contribute to these observations. Our study contributes to the limited body of research focused on UADT cancers in Algeria, particularly in the western region. By analyzing various parameters and cancer subtypes, our findings provide valuable insights into the epidemiological landscape of UADT cancers in this population. This investigation represents a crucial step towards informing targeted interventions and healthcare policies aimed at alleviating the burden of UADT cancers in Algeria.

However, it's important to acknowledge certain limitations in our study. These include the absence of detailed data on lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption, as well as the lack of information on HPV and EBV infection status among study participants. Additionally, the retrospective nature of the study may introduce bias and constrain the generalizability of findings. Further prospective studies with larger sample sizes and comprehensive data collection are warranted to validate our findings and elucidate the underlying mechanisms driving UADT carcinogenesis. Despite its limitations, our study sheds light on the epidemiology of UADT cancers in western Algeria, highlighting the need for targeted interventions and healthcare policies to mitigate the burden of these malignancies. Our findings underscore the importance of addressing modifiable risk factors such as smoking, alcohol consumption, and viral infections in the prevention and management of UADT cancers. Moreover, our study provides a foundation for future research aimed at elucidating the complex interplay between genetic, environmental, and lifestyle factors in UADT carcinogenesis.

Conclusion

Cancers of the upper aerodigestive tract (UADT) constitute a significant proportion of malignancies, particularly among men, ranking fourth among the most frequent cancers. Our study in the west of Algeria over a 7-year period reaffirms the male predominance of UADT cancers, with the most affected age group being between 60-69 years, and nasopharyngeal cancer emerging as the most prevalent subtype. Despite these limitations, the increasing incidence of UADT cancers in Algeria, as evidenced by the significant number of new cases and deaths recorded in 2020, underscores the urgent need for improved diagnostic techniques, including molecular identification methods. Addressing these challenges and gaps in knowledge is essential for developing effective strategies for the prevention, diagnosis, and management of UADT cancers in Algeria.

Acknowledgments

The authors extend their gratitude to Mr. Ben Hbib Riad, a valued member of Madame Chabni's team at Tlemcen University Hospital Center, as well as Ms. Kherraf Hayat and Ms. Said Samia, esteemed members of the Pathological Anatomy Laboratory at the Popular Hospital Establishment of Benaouda Benzardjeb in Ain Temouchent. Their invaluable assistance in selecting upper aerodigestive tract data from cancer registries in the western Algerian region is greatly appreciated.

Declarations

Ethical Considerations

This study adheres to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was conducted with approval from the Institutional Review Board of Tlemcen University Hospital Center. All patient data were anonymized and handled with strict confidentiality to protect privacy rights. Informed consent was obtained from all participants included in the study. This research with integrity and transparency, aiming to contribute to the advancement of medical knowledge and public health initiatives.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Competing interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This research received no external funding.

Authors contributions

All authors contributed equally to the work.

References

1. Jiahao Zhu, Yuxiao Ling, Shuai Mi, Hanzhu Chen, Jiayao Fan, Shaofang Cai, Chunhong Fan, Qing Shen, Yingjun Li, Association between dietary inflammatory index and upper aerodigestive tract cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis, *Oral Oncology*. 2020; 103.
2. Chen, C.-H., Wang, W.-L., Hsu, M.-H.; Mochly-Rosen, D. Alcohol Consumption, ALDH2 Polymorphism as Risk Factors for Upper Aerodigestive Tract Cancer Progression and Prognosis, *Life*. 2022; 12: 348.
3. Gormley, M., Creaney, G., Schache, A. et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022; 233: 780–786.
4. Argiris A, Eng C. Epidemiology, Staging, and Screening of Head and Neck Cancer In Rosen Steven T. Cancer Treatment and Research. Head and Neck Cancer. Kluwer publishers. Edited by Bruce Brockstein and Gregory Masters. 2004 Kluwer Academic Publishers New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow. p.16-21.

5. Globocan, 2020.
6. Inamd EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014; 50(5):387–403
7. Badoual, C. Adimi, J. Martin, B. Morin, R. Baudouin, Les cancers des voies aérodigestives supérieures induits par une infection par Papillomavirus humain : spécificités épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Volume 207, Issue 3, 2023, Pages 295-302.
8. Broccolo, F., Ciccamese, G., Rossi, A. et al. Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in keratinizing versus non-keratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Infect Agents Cancer.* 2018; 13: 32.
9. Salehiniya H., Mohammadian M., Mohammadian-Hafshejani A., Mahdaviifar N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ.* 2018; 5 (1): e1046.
10. Charef, S., Jrad, B. B., Mahfouth, W., et al. Detection of EBV by PCR in fresh and paraffin embedded samples of cavum tumour. *Archives de L'institut Pasteur de Tunis*, 2006; 83(1-4): 41-47.
11. Bofares KM. Epstein-Barr Virus Infection as Significant Predisposing Factor and Post-Radiotherapy Prognostic Indicator among Libyan Patients with Nasopharyngeal Cancer. *J Biomed Res Environ Sci.* 2022; 3(9): 1020-1026.
12. El Bousaadani, A. et al. Epidemiology and incidence of cancers of the upper aerodigestive tract in the greater Casablanca region in Morocco during 2014. *African Journal of Cancer.* 2015; 7: 202-205.
13. Sanchez-Danes A, Blanpain C. Deciphering the cells of origin of squamous cell carcinomas. *Nat Rev Cancer.* 2018; 18: 549–561.
14. Ancellin R., Cottet V., Dossus L., Fassier P., de Saintignon J.G., Ginhac J., Romieu I., Salas S., Schneider S., Srouf B., Touillaud M., Touvier M., Latino-Martel P. Impact des facteurs nutritionnels pendant et après cancer. *Bulletin du Cancer.* 2021; 108:455-464.