

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° 3801

Cancers oropharyngés HPV induits : données actuelles de la littérature.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée
et soutenue publiquement par*

QUEMARD Valentin

le 26 avril 2022 devant le jury ci-dessous

Président : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Assesseur : Madame le Docteur Pauline BLERY

Assesseur : Madame le Docteur Cécile DUPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Co-directeur de thèse : Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

		<u>Présidente - Pr BERNAULT Carine</u>	
		<u>Doyen - Pr SOUEIDAN Assem</u>	
<u>Assesseeurs</u>			
Dr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe			
Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D			
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte		Mme LOPEZ Serena	
M AMOURIQ Yves		Mme PEREZ Fabienne	
Mme CHAUX Anne-Gaëlle		M. WEISS Pierre	
M. LABOUX Olivier			
Professeur des Universités			
M. BOULER Jean-Michel			
Maitre de conférence des Universités			
Mme VINATIER Claire			
Professeur Emérite			
M. GIUMELLI Bernard			
Enseignants Associés			
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)		M. BANDIAKY Octave (Assistant Associé)	
Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)		M. MAITRE Yoann (Assistant Associé)	
Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D		Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D	
M. AMADOR DEL VALLE Gilles		M. ALLIOT Charles	
Mme ARMENGOL Valérie		Mme CLOUET Roselyne	
Mme BLERY Pauline		M. EVRARD Lucas	
M. BODIC François		M. GUILLEMIN Maxime	
Mme CLOITRE Alexandra		Mme HASCOET Emilie	
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie		Mme HEMMING Cécile	
M. DENIS Frédéric		M. HIBON Charles	
Mme ENKEL Bénédicte		Mme OYALLON Mathilde	
M. HOORNAERT Alain		Mme QUINSAT Victoire Eugenie	
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline		M. REMAUD Matthieu	
Mme JORDANA Fabienne		M. RETHORE Gildas	
M. LE BARS Pierre		M. SERISIER Samuel	
M. NIVET Marc-Henri		Mme TISSERAND Lise	
M. PRUD'HOMME Tony			
Mme RENARD Emmanuelle			
M. RENAUDIN Stéphane			
M. STRUILLOU Xavier			
M. VERNER Christian			
Praticiens Hospitaliers			
Mme DUPAS Cécile		Mme HYON Isabelle	

03/01/2022

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

A notre président de jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Paris Descartes

Habilité à Diriger les Recherches

Chef du Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Je suis très honoré de votre choix de présider ce jury me permettant de travailler sur ce sujet qui me tient à cœur.

Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez accordée lors de l'ensemble de mes vacations de chirurgie orale.

REMERCIEMENTS

A notre co-directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Je vous suis très reconnaissant pour votre accompagnement et votre implication durant la rédaction de ce travail.

Je vous remercie particulièrement pour votre disponibilité ainsi que vos remarques toujours pertinentes et bienveillantes.

REMERCIEMENTS

A notre jury,

Madame le Docteur Pauline BLERY

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Prothèses

- NANTES -

Je vous suis reconnaissant pour votre accueil au sein de l'unité fonctionnelle de prothèses maxillo-faciales du CHU de Nantes. Vous avez su créer un environnement de travail plaisant mais sérieux pour une discipline très chargée émotionnellement.

Veillez trouver dans ces mots l'expression de mon profond respect.

REMERCIEMENTS

A notre jury,

Madame le Docteur Cécile DUPAS

Odontologiste des Hôpitaux

Ancien Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires – Service Odontologie Conservatrice et Pédiatrique

Responsable UF Odontologie de l'Unité Sanitaire en Milieu Pénitentiaire – Service Missions Santé Publique

- NANTES -

Vous m'avez très rapidement appris qu'une rigueur d'apprentissage est nécessaire pour une pratique sereine.

Veillez trouver dans cette invitation au jury un remerciement sincère pour l'ensemble de vos enseignements lors de ma formation clinique et pré-clinique.

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affectation de Longue Durée

ATP : Adénosine-TriPhosphate

CDC : Centers for Disease Control and prevention : centre pour le contrôle et la prévention des maladies

CDK : Cyclin-Dependent Kinase

CFAO : Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie

CIN : Cervical Intra-epithelial Neoplasia : néoplasie intra-épithéliale cervicale

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CoV : CoronaVirus

CTC : Common Toxicity Criteria : critères communs de toxicité

FIBD : Foyers Infectieux Bucco-Dentaires

HPV : Humain Papillomas Virus : papillomavirus humains

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

NCI : National Cancer Institute : institut national du cancer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngé

ORN : OstéoRadioNécrose

PMF : Prothèse Maxillo-Faciale

PPS : Programme Personnalisé de Soins

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome : syndrome respiratoire aigu sévère

SFCO : Société Française de Chirurgie Orale

SFORL : Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou

SIL : Squamous Intraepithelial Lesion : lésion malpighienne intra-épithéliale

SR-PMF : unité fonctionnelle de Soins et Réhabilitation en Prothèses Maxillo-Faciales

SRIP : Situations à Risques Infectieux Potentiels

TNM : Tumor Node Metastasis : tumeur ganglion métastase

TSH : Thyroid Stimulating Hormone : hormone thyroïdostimulante

UFSBD : Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire

USA : United States of America : Etats-Unis d'Amérique

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	15
1 Papillomavirus Humains	16
1.1 Généralités	16
1.2 Classifications	16
1.2.1 Classification taxonomique	16
1.2.2 Classification établie sur le tropisme viral.....	17
1.2.3 Classification établie sur le potentiel oncogène.....	17
1.2.4 Classification mixte.....	18
1.3 Pathogénicité.....	18
1.3.1 Généralités	18
1.3.2 Modes de transmission	19
1.3.2.1 Modes de transmission sexuels.....	19
1.3.2.2 Modes de transmission non sexuels	20
1.3.3 Facteurs de risque	21
1.3.4 Cycle viral.....	21
1.3.4.1 Rappel sur le cycle cellulaire	21
1.3.4.1.1 Généralités	21
1.3.4.1.2 Protéines régulatrices	22
1.3.4.1.3 Mécanismes de surveillance	22
1.3.4.2 Cycle viral HPV.....	23
1.3.4.2.1 Phase non productive.....	23
1.3.4.2.2 Phase productive	24
1.3.4.2.3 Infection transformante	24
1.3.4.2.4 Clairance et latence.....	25
1.3.5 Lésions HPV induites	26
1.3.5.1 Verrues et condylomes.....	26
1.3.5.2 Lésions pré cancéreuses.....	26
1.3.5.3 Lésions cancéreuses	27
1.3.5.4 Cancer du col de l'utérus.....	28
1.3.5.5 Cancer de l'anus	28
1.4 Prévention	29
1.4.1 Prévention primaire	29
1.4.2 Prévention secondaire.....	30
1.4.3 Prévention tertiaire	30
2 Cancers oropharyngés HPV induits	31
2.1 L'oropharynx	31

2.1.1	Anatomie	31
2.1.2	Fonctions	32
2.2	Epidémiologie	32
2.2.1	Classification des zones anatomiques	32
2.2.2	Découverte des cancers oropharyngés HPV induits	33
2.2.3	Prévalence	34
2.2.4	Incidence	36
2.2.5	Survie	37
2.3	Facteurs de risque	38
2.3.1	Facteurs de risque avérés des cancers ORL.....	38
2.3.2	Facteurs de risque potentiels des cancers ORL.....	38
2.4	Particularités des cancers oropharyngés HPV induits.....	38
2.5	Symptômes.....	40
2.6	Diagnostic	41
2.6.1	Bilan initial	41
2.6.1.1	Objectifs.....	41
2.6.1.2	Déroulement du bilan initial.....	42
2.6.1.2.1	Le bilan diagnostic	42
2.6.1.2.1.1	Cancers oropharyngés et examens systématiques	42
2.6.1.2.1.2	Cancers oropharyngés et examens non systématiques.....	43
2.6.1.2.2	Le bilan pré-thérapeutique	43
2.6.2	Dispositif d'annonce	44
2.6.2.1	Le temps médical.....	44
2.6.2.1.1	La réunion de concertation pluridisciplinaire	44
2.6.2.1.2	Le programme personnalisé de soins.....	44
2.6.2.2	Le temps d'accompagnement soignant	45
2.6.2.3	Le temps de soutien	45
2.6.2.4	Le temps d'articulation ville/hôpital	45
2.7	Traitements	46
2.7.1	Classification TNM	46
2.7.2	Traitements des tumeurs de stade précoce.....	48
2.7.2.1	Arbre décisionnel.....	48
2.7.2.2	Techniques chirurgicales	49
2.7.2.3	Protocole de radiothérapie	49
2.7.2.4	Protocole de radio-chimiothérapie concomitante.....	50
2.7.2.5	Protocoles de recherche.....	50
2.7.3	Traitements des tumeurs de stade avancé	51
2.7.3.1	Arbre décisionnel.....	51

2.7.3.2	Chirurgie et radiothérapie post-opératoire	51
2.7.3.3	Protocole de radiothérapie fractionnée.....	51
2.7.3.4	Protocole de radio-chimiothérapie concomitante.....	52
2.7.3.5	Chimiothérapie néo-adjuvante suivi d'une radio-chimiothérapie concomitantes ...	52
2.7.4	Traitements des tumeurs inopérables	52
2.7.5	Suivi post-thérapeutique.....	52
2.7.5.1	Généralités	52
2.7.5.2	Examens cliniques	53
2.7.5.3	Examens biologiques.....	53
2.7.5.4	Examens odontologiques	54
2.7.5.5	Imageries médicales	54
2.7.6	Traitements des récurrences loco-régionales et des expansions métastatiques des cancers oropharyngés HPV induits.....	54
2.7.6.1	Traitements des récurrences loco-régionales.....	54
2.7.6.2	Traitements des expansions métastatiques.....	54
2.7.7	Résumé des traitements de première intention	55
3	Rôle du chirurgien-dentiste.....	56
3.1	Dépistage.....	56
3.2	Prise en charge pré-thérapeutique	59
3.2.1	Détermination des foyers infectieux bucco-dentaires.....	59
3.2.2	Prise en charge bucco-dentaire du patient avant radiothérapie	60
3.2.3	Prise en charge bucco-dentaire du patient avant la chimiothérapie	60
3.2.4	Prise en charge psychologique du patient	60
3.3	Prise en charge per-thérapeutique	61
3.3.1	Prise en charge bucco-dentaire des patients en cours de traitement par chimiothérapie	61
3.3.1.1	Prise en charge en odontologie conservatrice des patients sous chimiothérapie....	61
3.3.1.2	Prise en charge chirurgicale des patients sous chimiothérapie	61
3.3.2	Prise en charge bucco-dentaire des patients en cours de traitement par radiothérapie	62
3.4	Prise en charge post-thérapeutique.....	62
3.4.1	Conséquences des traitements anti-cancéreux	62
3.4.1.1	Conséquences bucco-dentaires des traitements chirurgicaux	62
3.4.1.2	Conséquences bucco-dentaire de la radiothérapie	62
3.4.1.2.1	Effets indésirables bucco-dentaires aigus.....	62
3.4.1.2.1.1	Mucite orale radio-induite	63
3.4.1.2.1.2	Hyposialie	63
3.4.1.2.1.3	Dysgueusie	64

3.4.1.2.2	Effets indésirables bucco-dentaires tardifs	64
3.4.1.2.2.1	Xérostomie et hyposialie.....	64
3.4.1.2.2.2	Dysphagie	64
3.4.1.2.2.3	Trismus	64
3.4.1.2.2.4	Caries post-radiales.....	64
3.4.1.2.2.5	Conséquences osseuses	67
3.4.1.3	Conséquences bucco-dentaires de la chimiothérapie	68
3.4.1.3.1	Atteintes muqueuses	68
3.4.1.3.2	Risque infectieux	68
3.4.1.3.3	Risque hémorragique	68
3.4.1.3.4	Hyposialie et dysgueusie	68
3.4.2	Prise en charge bucco-dentaire.....	69
3.4.2.1	Préventions des risques infectieux bucco-dentaires.....	69
3.4.2.1.1	Gouttières porte gel fluoré	69
3.4.2.1.2	Hygiène bucco-dentaire personnalisée.....	70
3.4.2.2	Prise en charge en odontologie conservatrice.....	71
3.4.2.3	Prise en charge chirurgicale	71
3.4.2.3.1	Prise en charge chirurgicale des patients avec antécédent de chimiothérapie..	71
3.4.2.3.2	Prise en charge chirurgicale des patients avec antécédent de radiothérapie	71
3.4.2.4	Réhabilitation prothétique	72
3.4.2.4.1	Généralités	72
3.4.2.4.2	Prothèses obturatrices immédiates	74
3.4.2.4.3	Prothèses obturatrices d'usage.....	74
3.4.2.4.4	Prothèses implanto-portées.....	75
3.4.2.4.5	Matériaux	75
3.4.2.4.5.1	Matériaux à empreintes.....	75
3.4.2.4.5.2	Matériaux prothétiques	75
3.4.2.4.6	Perspective en prothèses maxillo-faciales	76
3.4.3	Surveillance par les chirurgiens-dentistes.....	76
3.5	Rôles potentiels des chirurgiens-dentistes	77
3.5.1	Prévention	77
3.5.2	Dépistage.....	78
3.5.3	Autorisation de vaccination des chirurgiens-dentistes contre le papillomavirus	79
3.5.3.1	Situation actuelle.....	79
3.5.3.2	Autorisation temporaire de vaccination	79
3.5.3.3	Vers une autorisation de vaccination ?	80

Conclusion	81
Annexe 1.....	82
Annexe 2.....	83
Annexe 3.....	84
Annexe 4.....	85
Bibliographie	86
Table des illustrations.....	96
Liste des tableaux.....	97

Introduction

Dans l'inconscient collectif, les cancers oropharyngés sont en grande majorité engendrés par une consommation alcoolo-tabagique importante. Depuis une soixantaine d'années et grâce à de nombreuses mesures de santé publique, les pays dits développés ont vu leur consommation d'alcool et de tabac diminuer. Étonnamment, les spécialistes se sont rendus compte que la diminution des cancers oropharyngés n'était pas linéaire face à la diminution de ces consommations alors que celle des autres cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) l'était. De plus, certaines sous-localisations oropharyngées sont plus touchées que les autres comme les cryptes amygdaliennes et la base de la langue (1).

Dès 1983, SYRJÄNEN a montré dans une étude que les PapillomaVirus Humains (HPV) pouvaient être la cause de cancers oraux (2). Dans une étude de 1998, LILLY et coll. expliquent retrouver un représentant de cette famille de virus dans 10 à 50 % des tumeurs oropharyngées étudiées (3). Les papillomavirus humains pourraient donc être responsables de la non-concordance entre la courbe de la consommation alcoolo-tabagique et celle du nombre de cancers oropharyngés.

Les chirurgiens-dentistes jouent un rôle central dans la prise en charge des patients atteints de cancers Oto-Rhino-Laryngés (ORL). En effet, en tant que spécialistes de la cavité buccale, ils peuvent détecter le développement de cancers oraux mais également celui de cancers des zones supérieures de l'oropharynx comme les cryptes amygdaliennes et la base de la langue. De plus, une fois le diagnostic posé, avant la mise en place de certains traitements ils doivent procéder à un assainissement de la cavité buccale. Enfin, ils accompagnent également le patient en post-traitement notamment à travers une réhabilitation fonctionnelle et esthétique. De plus, ils se doivent de rechercher d'éventuelles récurrences lors des consultations de suivi.

Cependant, malgré le rôle essentiel des chirurgiens-dentistes en cancérologie cervico-faciale, le cursus universitaire des étudiants en chirurgie dentaire n'approfondit que très peu le rôle des papillomavirus humains dans la cancérologie oropharyngée. Ce travail a donc pour but de résumer les connaissances actuelles sur les papillomavirus humains et les cancers oropharyngés qui en résultent. Nous profiterons également de ce document pour définir la place qu'occupent actuellement les chirurgiens-dentistes en cancérologie cervico-faciale. Pour finir, nous évoquerons des pistes de réflexion sur le futur rôle de notre profession dans la prévention et le dépistage des cancers oropharyngés HPV induits.

1 Papillomavirus Humains

1.1 Généralités

D'un point de vue étymologique, le mot papillomavirus est formé d'une racine latine « papillo » signifiant « mamelon » et d'un suffixe grec « -oma » désignant une tumeur (4). Ces virus infectent exclusivement les épithéliums malpighiens pluristratifiés et glandulaires. Ils sont donc particulièrement retrouvés au niveau des muqueuses ano-génitales ou buccales.

Les papillomavirus humains sont des virus de petites tailles (45 à 55 nm), non enveloppés à Acide DésoxyriboNucléique (ADN) double brin circulaire. Seul un des brins est codant ce qui permet la formation d'en moyenne six à neuf protéines. Leur génome se décompose en trois grandes régions : E, L et LCR. La région E dite « early » code pour des protéines qui interviennent précocement et qui permettent la réplication virale. La zone L pour « late » s'exprime plus tardivement et code des protéines structurales de la capsid (5). Cette dernière permet la protection du génome viral. Elle se compose de soixante-douze capsomères organisés en symétrie icosaédrique (6). Enfin, la région LCR sert uniquement de zone de régulation dans la réplication et la transcription virale.

1.2 Classifications

1.2.1 Classification taxonomique

Selon l'international committee on taxonomy of viruses, l'ensemble des papillomavirus est regroupé dans la famille des *Papillomaviridae*. Cependant, leur classification ne se limite pas seulement à une famille mais se compose également de deux sous-familles, de plus d'une cinquantaine de genres (comme les alphapapillomavirus et les bêtapapillomavirus) et de plus de cent trente espèces. Cette diversité est possiblement due à leur capacité d'infection. En effet, les papillomavirus peuvent contaminer une grande partie des espèces animales comprenant : les poissons, les reptiles, les oiseaux et les mammifères dont l'Homme.

Les chercheurs estiment que le papillomavirus ancestral codait seulement quatre protéines essentielles : E1, E2, L1, L2. La classification phylogénétique de cette famille de virus se base donc principalement sur l'analyse de la séquence du gène codant pour l'une de ces protéines : L1 (4).

Néanmoins, en pratique clinique cette classification semble peu pertinente puisqu'elle ne permet pas d'orienter vers un diagnostic ou de définir rapidement un pronostic. Pour pallier ces manques, la classification phylogénétique cohabite avec deux autres classifications plus cliniques : la première se base sur le tropisme des HPV et la seconde sur leur potentiel oncogène. Il existe même une classification mixte entre le tropisme et le potentiel oncogène découlant de la fusion de ces deux classifications.

1.2.2 Classification établie sur le tropisme viral

Les HPV infectent préférentiellement les muqueuses ano-génitales ou les épithéliums cutanés. Il est également possible que certaines particules virales soient retrouvées dans ces deux sites (cf. tableau 1).

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

Tableau 1 : Classification des papillomavirus humains selon leur tropisme viral (7).

1.2.3 Classification établie sur le potentiel oncogène

Initialement, cette classification a été proposée pour les cancers ano-génitaux HPV induits. Elle se compose de trois catégories : haut risque, haut risque probable et bas risque (cf. tableau 2).

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

Tableau 2 : Classification des papillomavirus humains selon leur potentiel oncogène (7).

Pour compléter cette classification, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a proposé en 2009 une classification en quatre groupes : oncogènes, probablement oncogènes, possiblement oncogènes, non classables comme oncogènes. Cette classification tient compte des avancées sur le potentiel cancérigène des différents types d'HPV (8) (cf. tableau 3).

HPV Alpha	
Groupes	Types
Groupe 1 (oncogènes)	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
Groupe 2A (probablement oncogènes)	68
Groupe 2B (possiblement oncogènes)	26,53,66,67,70,73,82,30,34,69,85,97
Groupe 3 (non classables comme oncogènes)	6, 11
HPV Bêta	
Groupes	Types
Groupe 2B (possiblement oncogènes)	5,8
Groupe 3 (non classables comme oncogènes)	Non totalement défini

Tableau 3 : Classification des papillomavirus humains selon leur potentiel oncogène (7).

1.2.4 Classification mixte

Pour faciliter la relation entre examen clinique et pronostic de la lésion, les classifications établies sur le tropisme viral et celles sur le potentiel oncogène peuvent être croisées (cf. tableau 4).

Localisation de l'infection	Types de lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1,2,3,4,7,10,57,60,63 27 et 49 chez les patients immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,36,46,47,50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68
	Lésions dysplasiques	6,11,30,40,42,43,44,56,57,58,61,62,66
	Condylome acuminé	6,11
	Tumeur de Buschke-Loewenstein	6,11,54
	Maladie de Bowen	16,34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13,32
	Papillomatose orale floride	6,11,16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6,11,32

Tableau 4 : Classification mixte du tropisme viral et du potentiel oncogène (7).

Ce tableau permet la synthèse des connaissances actuelles sur la liaison entre le tissu infecté et le type viral impliqué. Par extension, le type viral permet de déterminer un potentiel oncogène plus ou moins marqué et donc d'établir un pronostic.

1.3 Pathogénicité

1.3.1 Généralités

Historiquement, les lésions et plus précisément les cancers HPV induits sont très liés aux infections du col de l'utérus. En effet, la liaison entre les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus a été supposée dès les années 1970. En 1995, le CIRC classe l'HPV16 comme agent cancérigène du col de l'utérus (9).

Nous savons aujourd'hui que les HPV peuvent être la cause de nombreux autres cancers. Selon une fiche repère sur l'état des lieux et des connaissances publiée par l'institut national du cancer datant de 2018, il est estimé que les cancers HPV induits représentent près de 2 % de l'incidence nationale en France soit environ 6 300 patients (10). Dans l'ordre, les trois principaux types de cancers résultant d'une infection par un papillomavirus sont les cancers du col de l'utérus, les cancers de l'anus et les cancers oropharyngés.

1.3.2 Modes de transmission

Les papillomavirus humains peuvent se transmettre de différentes façons. Ce sont principalement des Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Cependant, de nombreuses études tendent à montrer qu'ils possèdent d'autres modes de propagation (11).

1.3.2.1 Modes de transmission sexuels

Les infections HPV induites se propagent principalement par voie sexuelle (cf. tableau 5). Comme évoqué précédemment, elles sont la première cause d'IST virales dans le monde (12). Il est estimé que 70 à 80 % des hommes et des femmes sexuellement actifs seront en contact avec un papillomavirus humain au moins une fois durant leur vie sexuelle (13). Plus une personne est exposée aux HPV, plus elle a de risque de contracter une infection HPV induite. Ainsi, le nombre de partenaires sexuels différents mais également la précocité des premiers rapports sexuels représente des facteurs de risques importants.

Les papillomavirus humains peuvent se transmettre d'un individu à l'autre lors de rapports sexuels avec pénétration vaginale, anale, et/ou oropharyngée indépendamment du sexe des partenaires (11). Il est important de signaler que le préservatif ne protège que partiellement de ces contaminations. En effet, si l'un des partenaires présente des signes d'infection dans une zone non couverte par le préservatif, la contamination peut avoir lieu. Par le même mécanisme, la pénétration n'est pas obligatoire pour contracter l'infection. En effet, des attouchements peuvent être suffisants.

Voies de transmission possibles	Transmissibilité théorique	Impact réel sur la contamination par HPV
Transmission sexuelle	+++	+++
Rapports avec pénétration vaginale ou anale	+++	+++
Pénétration génito-anale masculine	+++	++
Pénétration génito-anale féminine	+++	+
Rapports sans pénétration	++	+
Pénétration orogénitale	++	+

Tableau 5 : Voies de transmissions sexuelles des papillomavirus humains (11).

Certaines études suggèrent que les spermatozoïdes pourraient également jouer un rôle dans ces infections virales. Effectivement, PEREZ-ANDINO et coll. ont mis en évidence une liaison possible entre le HPV 16 et les spermatozoïdes (14). Cette liaison pourrait avoir une importance dans la dissémination de ce virus. En effet, sa liaison avec les spermatozoïdes pourrait permettre à ce virus de disséminer vers des sites de la muqueuse utérine encore sains. De plus, un nombre croissant d'études suggèrent que les papillomavirus humains peuvent causer une infertilité masculine en provoquant une asthénospermie. Cette modification de la mobilité des spermatozoïdes pourrait faciliter la dissémination des papillomavirus humains au niveau du col utérin. Les spermatozoïdes ne pouvant plus se mouvoir correctement restent plus longtemps au niveau du col utérin permettant de répandre le virus.

1.3.2.2 Modes de transmission non sexuels

Les papillomavirus peuvent également se transmettre de manière non sexuelle (cf. tableau 6). La majorité des cas d'infections non sexuelles passe par une contamination verticale, c'est-à-dire de la mère à l'enfant. L'enfant peut être exposé à des papillomavirus se trouvant dans le liquide amniotique, le placenta ou encore par contact avec les muqueuses génitales lors de l'accouchement (15).

Nous avons expliqué précédemment que les HPV sont des virus non enveloppés. Cette caractéristique les rend résistants sur les surfaces contaminées. Dans une étude de 1997, R.B. RODEN estime que les HPV peuvent résister une semaine sur une surface contaminée à température ambiante (16). Certaines études montrent qu'il est possible de retrouver de l'ADN viral appartenant aux HPV sur des instruments endo-vaginaux allant jusqu'à 3 % des sondes testées. Par sa constitution, le virus du HPV résiste aux mesures de désinfection douces des sondes d'échographie endovaginales. Il existe donc potentiellement un risque d'infection nosocomiale des papillomavirus (17). Il faut cependant nuancer ces informations, trouver de l'ADN viral sur le matériel hospitalier ne signifie pas que le virus peut contaminer de cette façon. D'autant plus que ces examens sont normalement atraumatiques pour les muqueuses et que ces virus nécessitent une lésion intraépithéliale pour infecter les cellules de la couche basale.

Voies de transmission possibles	Transmissibilité théorique	Impact réel sur la contamination par HPV
Transmission non sexuelle	+	+
Transmission par vêtements et surfaces de contact (matériel médical, mains)	+	+
Transmission maternofoetale	+	+
Transmission maternofoetale verticale anténatale	+	±
Transmission per-partum	++	±
Transmission post-partum	+	±
Transmission lait maternel	±	-
Transmission sanguine	-	-

Tableau 6 : Voies de transmission non sexuelles des papillomavirus humains (11).

Enfin, certaines études mettent en avant une transmission patient-professionnel de santé. Dans ces cas, les papillomavirus utilisent deux grands moyens de diffusions : les instruments médicaux et les fumées chirurgicales.

En effet, lors du traitement de certains cancers HPV induits, les chirurgiens peuvent avoir recours à de la chirurgie mini-invasive nécessitant des incisions au laser. Ces techniques chirurgicales produisent une fumée pouvant permettre la diffusion d'ADN viral jusqu'à deux mètres du champ opératoire. De plus, certaines études sur modèle animal mettent en évidence une infection possible des VADS par fumée chirurgicale. Ainsi, en 2003, l'Allemagne reconnaît comme maladie professionnelle la papillomatose laryngée développée par une infirmière de bloc opératoire. C'est le second cas clinique publié d'une potentielle infection aux papillomavirus de personnels soignants travaillant en bloc opératoire. Malgré cela, en 2013 les recommandations en France sur la sécurité de l'utilisation de laser avaient pour seul but de limiter les risques de brûlures et d'incendie. Il n'existe donc aucune règle sur la prévention d'éventuels risques infectieux contrairement à des pays de l'Europe du Nord ou de l'Amérique du Nord. En effet, ces derniers préconisent par exemple une ventilation par aspiration à la source et des appareils de protection respiratoire adéquats (18).

1.3.3 Facteurs de risque

Le grade du papillomavirus infectant le patient représente le premier facteur de risque oncogénique. Les HPV de bas grade sont à moindre risque oncogène que ceux dits de haut grade notamment le 16 et le 18. Le second est l'état immunitaire du patient. En effet, une immunodépression favorise la persistance des lésions HPV induites, ce qui augmente leur risque de dégénérescence cancéreuse. Le tabagisme est également retrouvé comme facteur de risque, probablement à cause de ses effets sur le système immunitaire. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) cite également la co-infection par d'autres infections sexuellement transmissibles telles que l'herpès simplex, la chlamydie et le gonocoque (12). Il est supposé qu'elles permettent la création de microtraumatismes muqueux favorisant la contamination par les papillomavirus.

Les pratiques sexuelles jouent également un rôle important dans le risque de développer une infection HPV induite. Nous pouvons par exemple citer le premier rapport sexuel à un âge précoce, la multiplicité antérieure des partenaires sexuels par l'individu et son partenaire actuel, la polygynie, la multiparité mais également l'utilisation au long court de contraceptif hormonaux (19).

1.3.4 Cycle viral

Le cycle viral ne diffère pas d'un papillomavirus humain à l'autre, ils suivent tous le même schéma. Les cellules cibles des HPV sont les cellules basales des épithéliums malpighiens cutanéomuqueux de la sphère ano-génitale et orale. Le cycle viral varie en fonction de la migration cellulaire de la cellule infectée. En effet, après infection des cellules basales, seuls les gènes précoces sont exprimés mais plus cette cellule migrera vers les couches superficielles de l'épithélium, plus elle exprimera des gènes dits tardifs et plus la réplication virale sera importante (20).

1.3.4.1 Rappel sur le cycle cellulaire

1.3.4.1.1 Généralités

Le cycle cellulaire permet la formation de deux cellules filles à partir d'une cellule mère. Pour se faire, la cellule mère doit au cours du cycle doubler sa masse, ses organites et son matériel génétique. Ce cycle est une nécessité pour les organismes unicellulaires car il permet de faire perdurer leur matériel génétique. Cependant, il reste tout aussi important pour les organismes pluricellulaires puisqu'il permet de compenser les cellules sénescents ou mortes. Ce qui maintient le bon fonctionnement de l'organisme (21).

Ce cycle se compose de deux étapes : l'interphase et la mitose dont l'ensemble se répartit en quatre grandes phases. L'interphase correspond aux trois premières étapes du cycle cellulaire soit les phases G1, S et G2. La phase S représente la phase de synthèse, c'est le moment où la cellule double son matériel génétique. Le G des phases G1 et G2 provient de GAP, ces phases marquent le début et la fin de l'interphase. Elles représentent donc l'intervalle entre la synthèse et la mitose. C'est durant ces phases de GAP qu'ont lieu les mécanismes de contrôles de la diffusion cellulaire.

Enfin, la mitose correspond à la phase M. Durant cette étape, la cellule se divise pour former deux cellules distinctes. Cette étape peut également être segmentée en cinq phases : la prophase, la métaphase, l'anaphase, la télophase et l'interphase. Une fois la mitose terminée, la cellule peut choisir de retourner en phase G1 ou se mettre en quiescence aussi nommée phase G0 (21) (cf. figure 1).

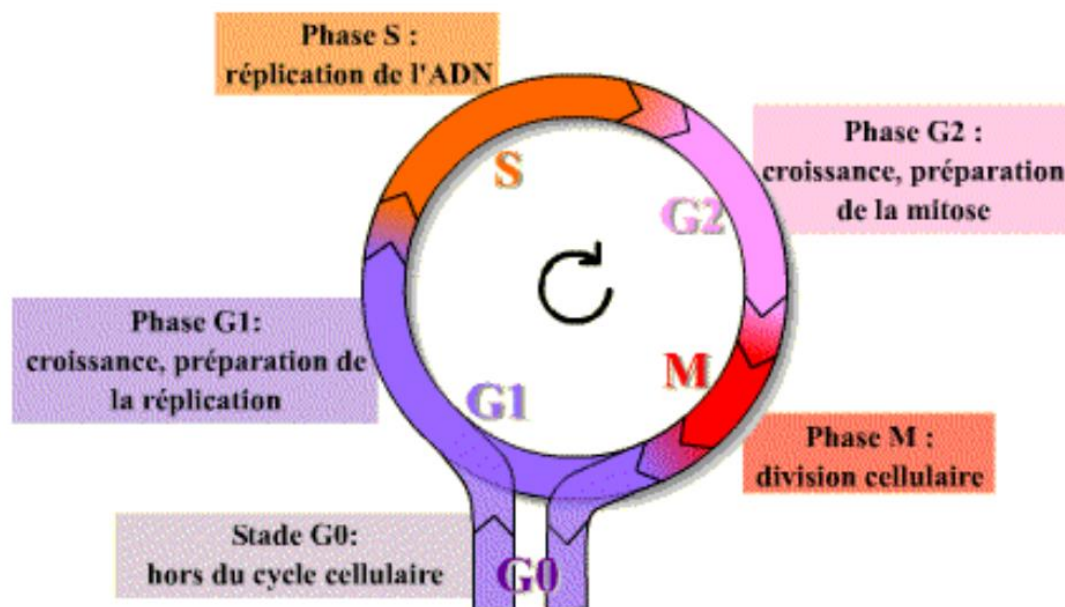


Figure 1 : Cycle cellulaire (21).

1.3.4.1.2 Protéines régulatrices

Il est important de comprendre que l'enchaînement des différentes phases du cycle cellulaire passe par deux grandes familles de protéines régulatrices : les Cyclines Kinases Dépendantes (CDK) et les cyclines. Les CDK nécessitent la formation d'un hétérodimère cycline-CDK pour être actives. En effet, la formation de ces complexes permet une modification tridimensionnelle des CDK. L'hétérodimère ainsi formé peut se lier aux protéines cibles ainsi qu'à une molécule d'Adénosine-TriPhosphate (ATP). L'enchaînement des phases du cycle cellulaire nécessite des complexes cycline-CDK différents.

1.3.4.1.3 Mécanismes de surveillance

Il est important pour la cellule mère de s'assurer que les cellules filles qu'elle engendrera soient fonctionnelles. Pour cela, elle effectue des contrôles lors des différentes phases du cycle cellulaire. Ces contrôles ont principalement lieu durant les phases de GAP. Le contrôle entre la phase G1 et S permet de lancer la réplication du matériel génétique et pousse donc la cellule vers la duplication. Celui entre la phase G2 et M permet à la cellule de vérifier cette duplication avant de débiter la division cellulaire. En cas d'anomalies détectées, deux solutions s'offrent à la cellule : la réparation ou la mort cellulaire (21). En effet, si la cellule juge que la lésion descendue est réparable, elle se bloque dans la phase actuelle et corrige l'anomalie. Dans le cas contraire, elle change sa signalisation cellulaire et déclenche son apoptose.

C'est pour permettre sa réparation lors des différents contrôles que la cellule possède des mécanismes de régulation des complexes cycline-CDK. Cette régulation passe par des inhibiteurs et des activateurs. L'inactivation de l'hétérodimère cycline-CDK peut par exemple être due à un blocage de la poche à ATP. C'est la méthode utilisée par la protéine p21. La protéine p16 quant à elle, utilise une autre technique d'inactivation. Elle empêche simplement la formation du dimère cycline-CDK (21).

1.3.4.2 Cycle viral HPV

Pour rappel, les cellules cibles des papillomavirus sont les cellules basales des épithéliums. Pour avoir accès à ces cellules, les papillomavirus pénètrent dans des microlésions au sein de ces tissus. Une fois le virus en contact avec la cellule cible, il se lie grâce à un récepteur extracellulaire ce qui permet son entrée dans la cellule (6).

Une fois au sein de la cellule, le virus migre vers le noyau pour y libérer son génome et ainsi débiter sa réplication virale (cf. figure 2). Le cycle viral des papillomavirus suit la différenciation des cellules épithéliales infectées et se répartit en deux phases : une phase non productive et une phase productive (7).

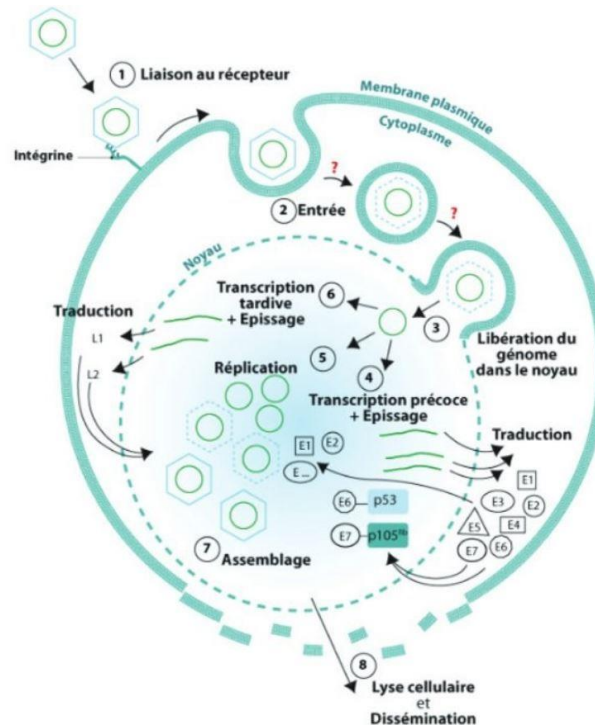


Figure 2 : Cycle viral des papillomavirus humains (7).

1.3.4.2.1 Phase non productive

Elle regroupe la phase d'établissement et la phase de maintenance. La première phase a lieu dans les cellules basales de l'épithélium. La cellule se met à exprimer E1 et E2 qui jouent tous les deux un rôle dans la réplication de l'ADN viral. E2 va également contrôler la régulation de l'expression des gènes viraux. En effet, cette protéine régule l'expression des protéines E6 et E7 en limitant leur action au strict minimum permettant de maintenir le cycle cellulaire. Durant la phase de maintenance les cellules basales et parabasales présentent environ cinquante à cent copies d'ADN viral par cellule.

1.3.4.2.2 Phase productive

La phase productive, également appelée phase d'amplification est marquée par l'expression de nombreux gènes. Les plus marquants sont les gènes tardifs L1 et L2. Ces gènes sont retrouvés dans les cellules intermédiaires et superficielles (cf. figure 3). Cependant, la formation de la particule virale ainsi que la propagation du virus ne peuvent se faire que dans les cellules superficielles. Nous retrouvons aussi l'expression d'E4 qui permet l'assemblage des particules virales, la libération du virus voire sa transmission (22). Nous pouvons aussi noter une accentuation des gènes E5, E6 et E7 jouant un rôle dans la dérégulation du cycle cellulaire en permettant la cancérisation. Une fois les virions formés dans la cellule, elle desquame pour permettre la propagation virale. Les cellules infectées portent le nom de koilocytes et sont caractéristiques d'une infection HPV induite.

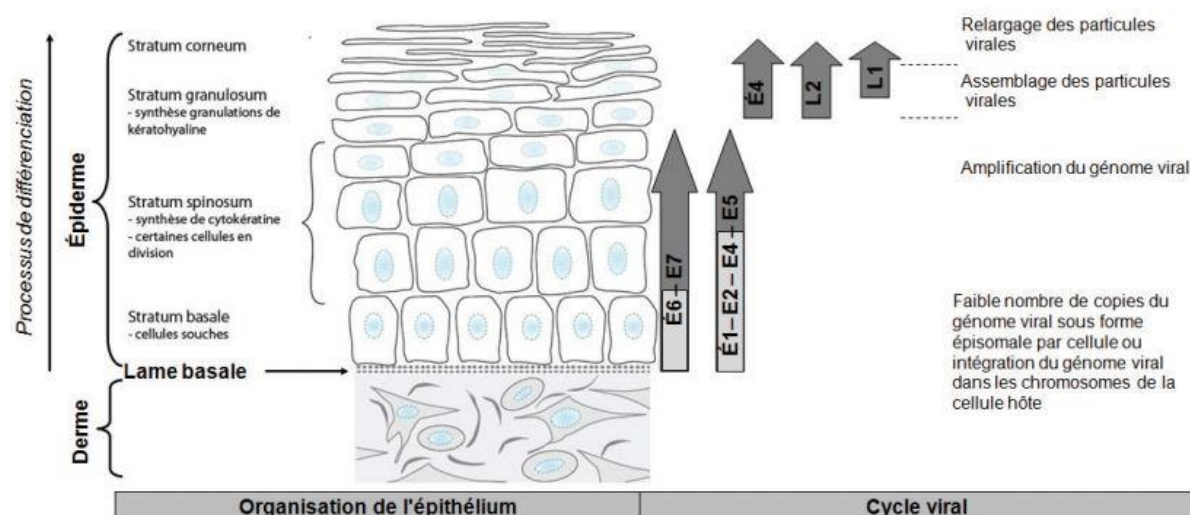


Figure 3 : Relation entre l'organisation de l'épithélium et le cycle viral (7).

1.3.4.2.3 Infection transformante

La prolifération cellulaire provoquée par les papillomavirus de haut grade peut induire une infection dite transformante. Cette prolifération est due aux protéines E6 et E7 qui poussent les cellules infectées à enchaîner les cycles cellulaires en diminuant leurs mécanismes de contrôle.

En effet, la protéine E6 agit de deux manières distinctes sur le contrôle du cycle cellulaire. Soit, elle se lie à la protéine ubiquitine ligase E6AP pour former un complexe E6-E6AP. Soit elle permet le blocage des p53 cytotiques dans le cytoplasme, leur empêchant l'accès au noyau. En cas de formation d'un complexe E6-E6AP, nous observons une modification structurale de E6 permettant la formation d'un trimère grâce au recrutement de p53. Au sein de cet hétérodimère, p53 est inactivé et peut-être dégradé par polyubiquitination (23). En temps normal, p53 agit comme un activateur de p21. Pour rappel p21 permet un arrêt du cycle en phase G1 ou le déclenchement de l'apoptose.

Bloquer p53 engendre donc la neutralisation des contrôles de p21. Le cycle cellulaire peut donc se poursuivre continuellement. Cependant, selon GEORGAKILAS et coll., la neutralisation de p53 entraîne des risques plus grands. En effet, ils supposent que dans un environnement p53-déficient, p21 peut se comporter comme un onco-stimulant (24).

E7 quant à elle interagit avec un autre gène suppresseur de tumeur : pRb (25). La protéine Rb maintient inactif E2F (un facteur de transcription), cette inactivation permet de garder la cellule en phase G0. E7 agit également sur p130 et p107 appartenant à la famille de pRb mais régulant d'autres moments du cycle cellulaire. Enfin, cette protéine virale bloque également l'action des inhibiteurs de CDK et de p21. Sans ces régulations, la cellule ayant terminée un premier cycle cellulaire repart immédiatement en division. De plus, elle forme un dimère avec la PP2A inhibant l'apoptose. La formation de ce dimère inhibe la déphosphorylation de PKB/Akt (26).

Pour finir, même si son rôle est moindre, E5 possède également une action sur la prolifération cellulaire. Il diminue la demi-vie de Fas ce qui empêche la cellule de recevoir des signaux apoptotiques extracellulaires. E5 agit également sur la signalisation cellulaire permettant d'activer les promoteurs de E6 et de E7 ce qui augmente leurs expressions.

1.3.4.2.4 Clairance et latence

La majorité des infections HPV induites régressent sans intervention médicale. Cette régression spontanée peut être plus ou moins longue selon le grade du papillomavirus en cause. Ainsi, ceux de bas grade sont généralement éliminés en six mois tandis que ceux de haut grade peuvent persister une année (6). Plus nous prenons un intervalle de temps important et plus le pourcentage de clairance pour chacun des grades augmente. Cela montre une régulation de l'infection par le système immunitaire.

Il est intéressant de souligner que nous parlons de clairance virale lorsque nous ne détectons plus la présence d'infection. Or, la non-détection du virus ne signifie pas forcément sa disparition. En effet, il peut être si bien contrôlé par le système immunitaire qu'il est en dessous du seuil de détection (27). De plus, les tests de frottis cervicaux recherchent les koilocytes produits par les papillomavirus. Cependant, nous avons vu que l'infection par les papillomavirus ne touche pas que les cellules superficielles des épithéliums mais commence dès les cellules basales. Ainsi, le génome viral pourrait rester en latence dans des cellules basales caché du système immunitaire (28) et des moyens de dépistage. D'après une étude de DOORBAR et coll. : « *la preuve que l'ADN du papillomavirus peut persister dans l'épithélium en l'absence de maladie est convaincante* » (28). Ce mécanisme de latence expliquerait les récurrences d'infection parfois observables après certains épisodes d'immunodépression.

1.3.5 Lésions HPV induites

Outre les manifestations oropharyngées que nous développerons plus précisément dans une prochaine partie, les papillomavirus humains peuvent être à l'origine de nombreux types de lésions.

1.3.5.1 Verrues et condylomes

Les verrues et les condylomes sont les lésions HPV induites typiques ayant conduit à l'appellation de ce virus. Pour rappel, une verrue et un condylome se distinguent par leur position. En effet, un condylome n'est rien de plus qu'une verrue de la sphère ano-génitale. Les Centers for Disease Control and prevention (CDC) estiment que chaque année 340 000 à 360 000 américains développent des condylomes (29). Ces symptômes peuvent être causés par de multiples souches de papillomavirus humains appartenant à la fois au haut grade mais également au bas grade. Pour rappel c'est lorsque le patient présente ces lésions verruqueuses qu'il devient contagieux.

Dans 90 % des cas ces lésions sont éliminées par l'organisme et ont présenté que très peu de symptômes (10). Malheureusement, certains types de haut grade peuvent persister et entraîner des lésions pré-cancéreuses.

1.3.5.2 Lésions pré cancéreuses

Lorsque l'organisme n'arrive pas à éliminer les cellules infectées par un papillomavirus humain, cela peut conduire au développement d'un cancer. Cependant, l'apparition du cancer n'est pas immédiate, les lésions pré-cancéreuses regroupent tous les changements entre la lésion résistante et l'apparition de la lésion cancéreuse. Microscopiquement, il est possible d'observer une métaplasie qui correspond à la transformation de l'épithélium cylindrique en épithélium malpighien. Pour décrire l'avancée vers la lésion cancéreuse il existe deux grandes classifications. La plus vieille est la classification CIN pour Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale allant de CIN1 à CIN3. Plus récemment, les professionnels de santé ont développé le système BETHESDA décrivant les changements des cellules malpighiennes avec les SIL pour Squamous Intraepithelial Lesion de bas grade et de haut grade (30) (31).

Le SIL de bas grade correspond au stade CIN1. Seules les cellules du tiers inférieur de l'épithélium sont touchées. Le SIL de haut grade en revanche correspond aux stades CIN2 et CIN3. Le CIN2 décrit une dysplasie modérée allant jusqu'au deux tiers de l'épithélium alors que le CIN3 caractérise une dysplasie de tout l'épithélium. L'état suivant est la rupture de la membrane basale marquant le début d'un cancer invasif (cf. figure 4).

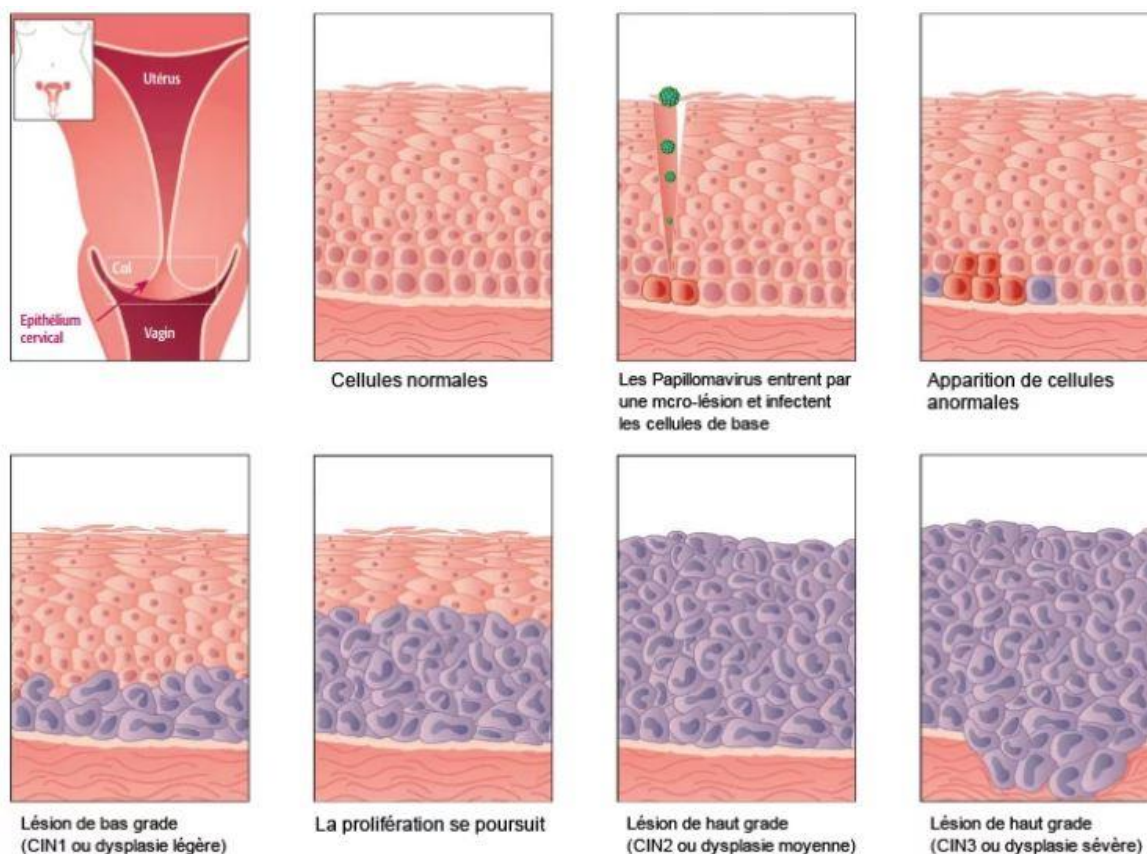


Figure 4 : Développement d'une lésion cancéreuse du col de l'utérus HPV induite (32).

Il faut souligner que la formation d'un cancer HPV induit prend au minimum une dizaine d'année et que chaque étape n'est pas linéaire. En effet, à chaque stade la lésion possède des probabilités de régression, de persistance et d'évolution. Plus le grade de la lésion est bas, plus elle a de chance de régresser. Inversement, plus le grade de la lésion est élevé, plus elle a de risque de persister ou de progresser vers un cancer invasif (31) (cf. tableau 7).

Lésions	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	56 %	-	>12 %

Tableau 7 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (31).

1.3.5.3 Lésions cancéreuses

Les papillomavirus humains peuvent engendrer un nombre non négligeable de cancer. En effet, selon DE MARTEL et coll., il est estimé qu'ils pourraient être responsables de 4,5 % de tous les cancers à l'échelle mondiale soit 630 000 nouveaux cas par an (33). En France, les chercheurs estiment que les cancers HPV induits représentaient 2 % des cancers incidents soit 6 300 en 2015 (10). Aux États-Unis entre 2013 et 2017, les papillomavirus auraient engendré 45 300 cancers (34). Selon les études, ces virus seraient responsables de 100 % des cancers du col de l'utérus (35), 90 % des cancers de l'anus (10) (34), 70 % des cancers du vagin et de la vulve et au moins 60 % des cancers du pénis (34).

1.3.5.4 Cancer du col de l'utérus

Historiquement, le pouvoir oncogène des papillomavirus humains a été mis en évidence grâce à l'étude des cancers du col de l'utérus. La mise en évidence de cette liaison a permis à l'allemand HARALD ZUR HAUSEN l'obtention du prix Nobel de médecine en 2008 (5).

D'après l'OMS, « *plus de 290 millions de femmes vivent avec une infection HPV induite ce qui en fait l'une des IST les plus fréquentes* » (36). De plus, ils entraînent chaque année 528 000 cas de cancer du col de l'utérus conduisant à 266 000 décès. L'OMS estime également que les papillomavirus humains sont l'IST virale la plus fréquente (12) et que, « *le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, la quasi-totalité des cas étant liée à une infection génitale par le papillomavirus humain (HPV)* » (37).

Selon Santé Publique France « *le cancer du col de l'utérus représente la 12^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme* ». En 2018, elle a recensé 2 920 nouveaux cas et 1 117 décès. Le dernier relevé de prévalence totale date de 2008 et recensa 69 000 femmes (38).

Le cancer du col de l'utérus concerne chaque année presque 3 000 femmes en France et cause la mort d'environ 1 100 d'entre elles. Le taux d'incidence et de mortalité est en baisse depuis 1980. Grâce à la standardisation des examens de dépistage gynécologique, l'âge médian du diagnostic est passé à 51 ans en 2012. Dans l'intervalle entre 2005-2010, la survie nette à cinq ans a diminué par rapport aux années 1989-1993 passant de 68 % à 63 %. Les chercheurs estiment que c'est en partie dû à l'augmentation du dépistage, les médecins interceptent beaucoup plus de lésions précancéreuses mais celles dépistées au stade de cancer invasif ont un moins bon pronostic (10).

1.3.5.5 Cancer de l'anus

Ils représentent les seconds types de cancers HPV induits en France (10). Les cancers de l'anus peuvent être plus ou moins visibles selon leur localisation. En effet, les lésions cancéreuses peuvent se situer à l'extérieur ou jusqu'à trois centimètres à l'intérieur du canal anal. 80 % des dysplasies anales sont dues aux papillomavirus humains mais la transformation en cancer reste rare. En effet, les cancers anaux représentent moins de 5 % des cancers de la partie basse du tube digestif (39).

1.4 Prévention

Les préventions des infections HPV induites concernent principalement les infections du col de l'utérus (12).

1.4.1 Prévention primaire

La prévention primaire est l'ensemble des mécanismes pouvant empêcher l'acquisition ou l'apparition d'une maladie (40). L'utilisation du préservatif permet de limiter les risques de développer un cancer du col de l'utérus et des lésions HPV induites péniennes. Cependant, il ne protège que les parties couvertes par le préservatif. La protection conférée n'est donc que partielle.

La prévention des cancers des voies gynécologiques féminines (cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin) passe par la vaccination des filles de 9 à 14 ans mais également par une éducation sexuelle et la distribution d'informations sur les facteurs de risque. La vaccination représente le meilleur moyen de prévention primaire contre les lésions HPV induites. Par exemple, le Gardasil9® pourrait éviter 90 % des cancers du col de l'utérus et condylomes mais aussi 80 % des cancers anaux dues aux papillomavirus humains (10) (cf. tableau 8). Malheureusement, la France possède une couverture vaccinale extrêmement faible de 28 %, alors que des pays comme la Suède, le Royaume-Unis et le Portugal sont à plus de 80 %.

Localisations	Col de l'utérus		Anus	Vulve	Vagin	Condylomes
	HSIL*	Cancer				
Cervarix® HPV 16-18	47 %	71 %	78 %	40 %	55-60 %	0 %
Gardasil® HPV 16-18 + 6-11	47 %	71 %	78 %	40 %	55-60 %	90 %
Gardasil®9 HPV 16-18-6- 11 + 31-33-45- 52-58	81 %	90 %	80 %	>40 %	<55-60 %	90 %

*HSIL : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade

Tableau 8 : Diminution espérée du nombre de cancers HPV induits après vaccination contre les papillomavirus humains (10).

Etant donné que les hommes peuvent également être sujet à des lésions HPV induites mais aussi être vecteur des papillomavirus humains, de nombreux pays ont déjà autorisé la vaccination chez les jeunes garçons depuis plusieurs années. C'est le cas des Etats-Unis qui l'ont autorisé en 2011, soit seulement 5 ans après l'autorisation de vaccination des jeunes filles (41). En France, il aura fallu attendre le 1^{er} janvier 2021 pour que le Gardasil9® entre dans le calendrier vaccinal des jeunes garçons de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans (42).

1.4.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire se met en place une fois la maladie contractée. Son but est une détection la plus précoce possible pour permettre une prise en soins rapide (40). Il existe deux examens permettant la détection des papillomavirus au niveau du col utérin : l'examen cytologique et le test HPV. Le premier recherche les cellules koïlocytaires, alors que le second recherche la présence d'ADN viral à haut risque.

Cette détection passe par le dépistage. En France, le dépistage des lésions HPV induites est surtout axé sur la recherche de dysplasie du col utérin. Ce dépistage est proposé chez toutes les femmes de 25 à 65 ans (43). L'examen cytologique débute à 25 ans et, a lieu tous les trois ans après deux premiers tests négatifs réalisés à un an d'intervalle. Les jeunes femmes réalisent donc cet examen à 25 ans, à 26 ans puis à 29 ans. A partir de 30 ans, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise un test HPV à haut risque à réaliser trois ans après le dernier examen cytologique, puis tous les cinq ans jusqu'à 65 ans.

Il existe également un test de dépistage des cancers anaux HPV induits appelé examen proctologique, même s'il n'est pas systématique. Le médecin réalise une phase d'inspection à l'œil nu avec ou sans colorant et une phase d'observation à l'aide d'un anoscope. Ensuite, il réalise une phase de palpation incluant un touché rectal. Cet examen est fortement recommandé pour les patients positifs au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui possèdent un risque de développement de ce cancer trente fois supérieur à la population générale. Malheureusement, il n'existe pas d'obligation quant à la fréquence de ce dépistage qui dépend du suivi de chaque patient. Cependant, il est préconisé de réaliser cet examen tous les deux ans. Le frottis anal existe également mais n'est pas pratiqué en France. N'étant pas recommandé dans notre pays, il n'est pas remboursé par la sécurité sociale, ce qui limite son utilisation aux études cliniques (44).

1.4.3 Prévention tertiaire

La prévention tertiaire est le fait d'éviter, de minimiser, d'anticiper les récives et les complications de la maladie une fois prise en charge (40). Tout ceci passe par l'évolution de l'ensemble des méthodes de traitement et d'accompagnement des cancers HPV induits.

2 Cancers oropharyngés HPV induits

2.1 L'oropharynx

2.1.1 Anatomie

Les cancers oto-rhino-laryngés plus souvent qualifiés de cancers ORL peuvent toucher les différents organes de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (45).

L'oropharynx constitue la partie « centrale » du pharynx puisqu'il se situe entre le nasopharynx (au-dessus) et le larynx (en dessous) (cf. figure 5). Il est délimité par trois isthmes et la partie antérieure du rachis cervical. En antérieur, l'oropharynx est en relation avec la cavité buccale grâce à l'isthme du gosier et forme la base de la langue. En postérieur, il est directement en relation avec le rachis cervical et plus précisément l'arc antérieur de l'atlas et le corps des vertèbres C2 et C3. La partie supérieure de l'oropharynx est en relation avec le nasopharynx par l'isthme du pharynx situé au niveau du voile du palais. Enfin, sa partie inférieure est séparée de l'hypopharynx en regard de l'os hyoïde (46). Il est important de noter que le palais dur, les piliers du voile du palais, les amygdales pharyngées mais également la base de la langue sont visibles par les chirurgiens-dentistes lors de l'examen clinique (47).

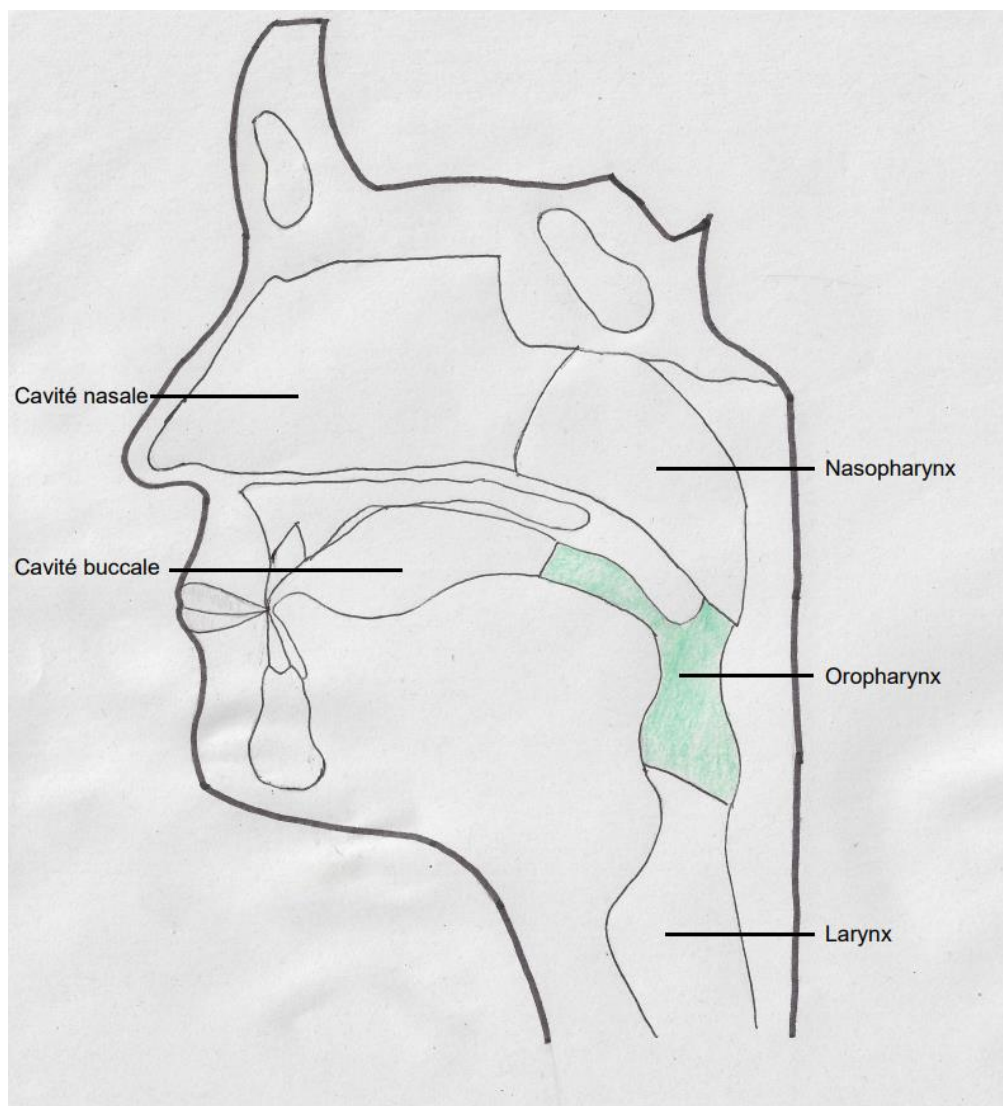


Figure 5 : Dessin simplifié représentant une coupe sagittale médiane de la face et du cou.

L'oropharynx se compose de deux types de tissus distincts. En effet, la base de la langue et les amygdales se composent d'un tissu lymphoïde. Ce type de tissu est caractérisé par une délimitation confuse entre l'épithélium et le stroma lymphoïde accentuée par des invaginations épithéliales formant des cryptes. En revanche, tout le reste de l'oropharynx se compose d'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé aussi appelé épithélium malpighien non kératinisé.

2.1.2 Fonctions

L'oropharynx joue un rôle dans de très nombreuses fonctions essentielles de l'organisme. En effet, par sa position il intervient dans la déglutition. A l'aide de l'épiglotte, le pharynx guide le bol alimentaire vers l'oropharynx. Il joue également un rôle dans la respiration en permettant le passage d'air vers la trachée. L'oropharynx possède aussi une fonction lymphatique grâce aux amygdales pharyngées. Enfin, il joue un rôle dans la phonation. En effet, les sons produits par la vibration des cordes vocales contenues dans le larynx peuvent être modifiés par la contraction des muscles de la paroi oropharyngienne (47).

2.2 Epidémiologie

En 2018, la France comptait 4 993 nouveaux cas de cancers de l'oropharynx dont 76 % chez des hommes. Les cancers des VADS sont marqués par un sexe ratio inégalitaire. En effet, les hommes sont 3,4 fois plus exposés que les femmes (48).

2.2.1 Classification des zones anatomiques

En 1976, l'OMS publie sa première Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O). L'avantage d'un tel ouvrage est de permettre une homogénéisation des termes utilisés en oncologie mais également lors des études cliniques. Actuellement, nous utilisons la troisième édition de cette classification publiée en 2008 (49). L'oropharynx rentre dans le sous-ensemble lèvre-bouche-pharynx allant de la classification C00 à C14. Cependant, il est intéressant de constater que cette classification n'intègre pas les amygdales ni la base de la langue à l'oropharynx, contrairement à une classification anatomique. En effet, l'oropharynx entre dans les topographies C10 à l'exception de la base de la langue et des amygdales aussi appelées tonsilles. Ces dernières ont pour classification C09 ou C02.4 si nous nous intéressons aux amygdales linguales. La base de la langue quant à elle, a pour classification topographique C01. Pour la réalisation de ce travail, nous avons donc utilisé l'ensemble des topographies C01, C02.4, C09 et C10 pour prendre l'oropharynx dans sa globalité anatomique (cf. tableau 9).

CIM-O	Localisation anatomique
C01	Base de la langue
C02.4	Amygdale linguale
C09	AMYGDALES
• C09.0 • C09.1 • C09.8 • C09.9	• Loge amygdalienne • Pilier de l'amygdale • Lésion à localisations contiguës de l'amygdale • Amygdales palatines
C10	OROPHARYNX
• C10.0 • C10.1 • C10.2 • C10.3 • C10.4 • C10.8 • C10.9	• Vallécule • Face antérieure de l'épiglotte • Paroi latérale de l'oropharynx • Paroi postérieure de l'oropharynx • Fente branchiale • Lésion à localisations contiguës de l'oropharynx • Oropharynx

Tableau 9 : Récapitulatif de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie intéressant l'oropharynx anatomique (49).

Il est important de retenir cette classification puisque les cancers oropharyngés HPV induits ne se retrouvent pas de manière équivalente dans les différentes zones anatomiques de l'oropharynx. En effet, les études convergent pour montrer un risque accru de développement d'un cancer oropharyngé HPV induit au niveau de la base de la langue et des amygdales comparé aux autres sites composant l'oropharynx (50). Cela peut être engendré par la différence de constitution de la muqueuse de la base de la langue et des cryptes amygdaliennes face aux autres topographies de l'oropharynx.

2.2.2 Découverte des cancers oropharyngés HPV induits

Le tabac et l'alcool sont depuis longtemps considérés comme les principaux facteurs de risque des cancers épidermoïdes des VADS. Cependant, avec la diminution de leur consommation depuis les années 1950-1960, les chercheurs ont pu constater un curieux phénomène dans de nombreux pays dits développés. En effet, pour la majorité des sites constituant les VADS, la diminution de la consommation alcool-tabagique a entraîné une diminution du nombre de cancer. Pourtant, l'incidence des cancers oropharyngés et plus particulièrement celle des cancers des amygdales et de la base de la langue ne suivent pas le même schéma (1) (51).

Si nous prenons l'exemple des Etats-Unis, l'incidence des cancers des VADS a diminué entre 1974 et 1999. Cette diminution se retrouve dans toutes les topographies constituant les VADS sauf l'oropharynx. En effet, l'incidence des cancers de cette zone anatomique était en augmentation jusqu'à atteindre 22,6 % de croissance entre 1998 et 1999 (51). Les chercheurs ont également pu constater une diminution de l'âge moyen des patients touchés (51). Cette non-concordance de l'incidence des cancers oropharyngés avec les autres cancers des VADS est aussi observée en France entre 1990 et 2018 comme le montre un rapport de 2019, étudiant les registres des cancers des réseaux Francim (48). Toujours selon ce rapport, la baisse d'incidence des cancers oropharyngés observée chez les hommes est moins marquée que celle des autres cancers des VADS. En revanche, chez les femmes, l'augmentation de l'incidence est plus importante dans l'oropharynx que sur les autres sites anatomiques de la tête et du cou.

Les chercheurs se sont également aperçus que ces « nouveaux » cas de cancers oropharyngés possédaient des particularités cliniques différentes des cancers oropharyngés alcool-tabaco induits. En effet, ils ne présentent ni dysplasie épithéliale de surface ni kératinisation cliniquement significative ni croissance lobulaire. En revanche, ces tumeurs ont une morphologie basaloïde et se localisent de préférence dans les tissus très lymphoïdes comme les cryptes amygdaliennes (52). Cependant, malgré un stade ganglionnaire élevé, ces patients présentent moins de lésions métastatiques (53).

Petit à petit, les papillomavirus humains ont commencé à être évoqués comme pouvant être la cause de l'augmentation des cancers oropharyngés. C'est ainsi qu'après de nombreuses publications, le CIRC affilié à l'OMS, suggère en 2007 que les papillomavirus humains pourraient être à l'origine de cancers oropharyngés ; avant de publier deux ans plus tard, en 2009, qu'il existe des preuves épidémiologiques solides à la formation de cancers oropharyngés et amygdaliens HPV 16 induits (9).

Nous allons par la suite nous intéresser aux données épidémiologiques des cancers oropharyngés HPV induits.

2.2.3 Prévalence

La prévalence est caractérisée par le nombre de patients atteints d'une maladie dans une population donnée à un moment donné. Elle se différencie donc de l'incidence, qui se définit par le nombre de nouveaux cas d'une pathologie dans une population donnée durant une période précise.

Nous pouvons trouver les données de la prévalence des cancers oropharyngés HPV induits pour l'Amérique du Nord ainsi que pour l'Europe notamment celles de la Suède. Ainsi, nous pouvons comparer la prévalence de ces zones à différents moments.

Selon une méta-analyse de 2016, la prévalence des cancers oropharyngés HPV induits est passée de 40,5 % dans les études publiées avant les années 2000, à 64,3 % dans les études de 2000 à 2004 pour atteindre les 72,2 % dans les études se basant sur les données de 2005 à 2009. Toujours selon cette étude, le nombre de cancers oropharyngés HPV induits aux Etats-Unis est passé de 16,3 % entre 1984 et 1989 à 71,7 % entre 2 000 et 2004 (51) (cf. figure 6). Il faut noter que l'HPV 16 n'est pas le seul papillomavirus responsable des cancers oropharyngés HPV induits mais qu'il est retrouvé dans 82,2 % d'entre eux (54).

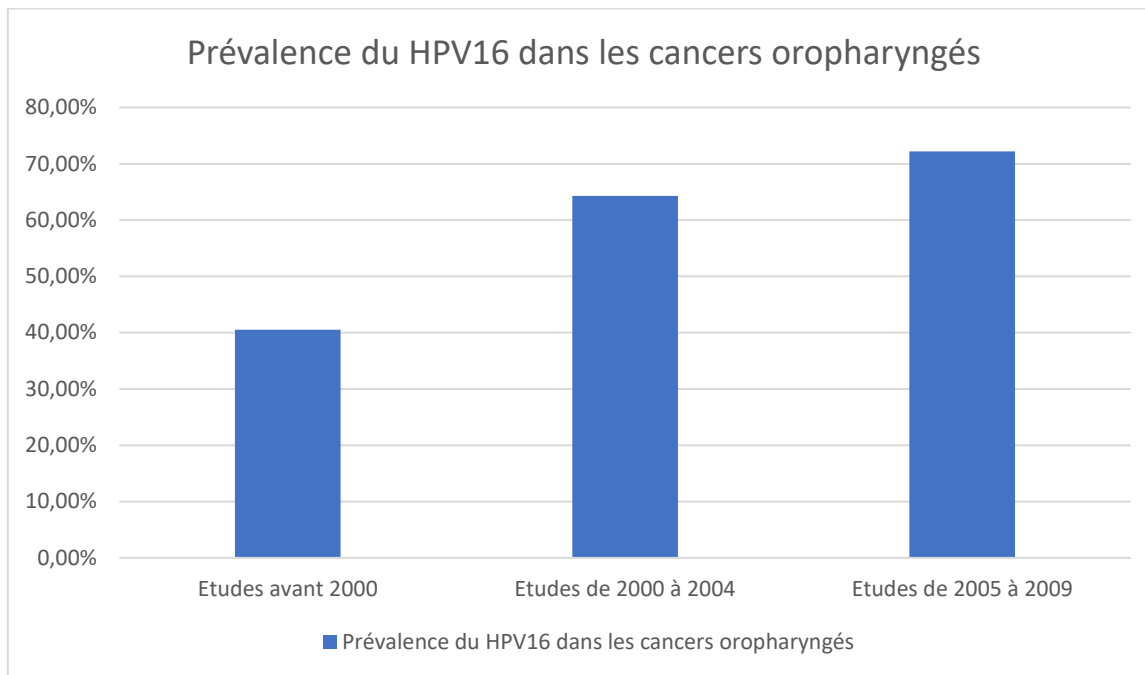


Figure 6 : Histogramme montrant l'évolution de la prévalence du HPV16 dans les cancers oropharyngés selon les données de GOOI et coll. (51).

La Suède est le pays d'Europe pour lequel nous possédons le plus de données sur la prévalence de ce type de cancer. En effet, d'après le registre suédois du cancer dans les années 1970, la prévalence des cancers oropharyngés HPV induits était de 23 %. Dans la décennie suivante, elle représentait 28 % de ce type de cancers. Cette augmentation se poursuit pour atteindre les 57 % dans les années 1990 puis 68 % dans le début des années 2000 (52), pour enfin culminer à 93 % en 2007 (51) (cf. figure 7).

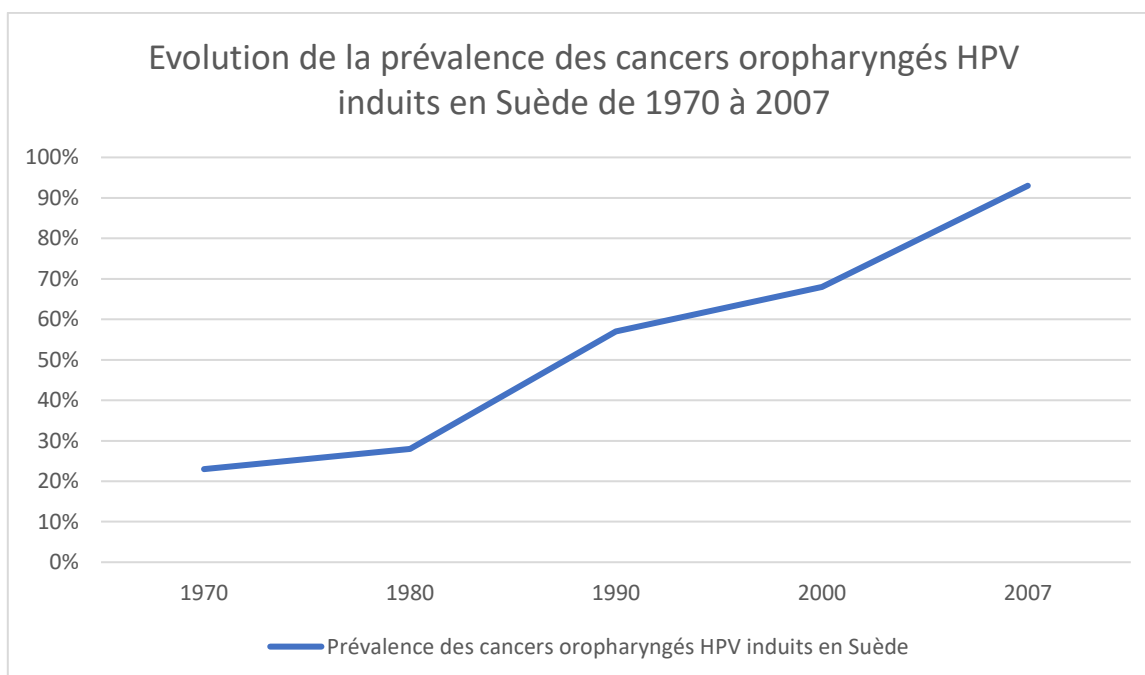


Figure 7 : Evolution de la prévalence des cancers oropharyngés HPV induits en Suède de 1970 à 2007.

2.2.4 Incidence

Comme vu précédemment, l'incidence globale des cancers de la tête et du cou tend à diminuer aux Etats-Unis sauf pour les cancers oropharyngés HPV induits. D'après une étude de STURGIS et coll., c'est chez les patients de plus de 45 ans que l'incidence des cancers oropharyngés a le plus progressé. Ils estiment que depuis les années 1980, le nombre de cancers de la base de la langue a augmenté de 2 % et celui des amygdales jusqu'à 4 % (1). De plus, selon MARUR et coll., chaque année entre 1973 et 2004, le nombre de cancers de la base de la langue a augmenté de 1,3 % et celui des cancers amygdaliens de 0,6 %. Ainsi, sur la période de 1970 à 2002 l'incidence, ajustée à l'âge, des cancers amygdaliens a été multipliée par 3,5 chez la femme et par 2,6 chez l'homme (52). L'incidence ajustée à l'âge permet dans ce cas de limiter l'influence du vieillissement de la population dans l'apparition des cancers étudiés.

Toujours aux Etats-Unis, durant les années 2014-2018, l'incidence des cancers oropharyngés HPV induits était 2,5 fois plus importante que celle des cancers HPV négatifs. En effet, sur un total d'environ 20 236 cas de cancers oropharyngés, 14 400 étaient HPV induits et 5 836 étaient non HPV induits (cf. figure 8) (55). Cette incidence représente 4,62 personnes pour 100 000 habitants, avec une augmentation plus marquée chez les patients blancs de sexe masculin (56). Après étude de la croissance de la population américaine, TOTA et coll. prévoient une augmentation de l'incidence des cancers oropharyngés aux Etats-Unis passant de 20 124 patients en 2016 à 30 629 patients en 2029 (57). Or, actuellement, les CDC estiment que 70% des cancers oropharyngés des USA sont HPV induits. Ce pays compterait donc environs 21 440 nouveaux cas de cancers oropharyngés HPV induits en 2029. Cependant, le pourcentage de cancers oropharyngés HPV induits aux USA peut continuer de croître, accentuant ainsi l'écart entre le nombre de cancers oropharyngés HPV induits et le nombre de cancers oropharyngés non HPV induits.

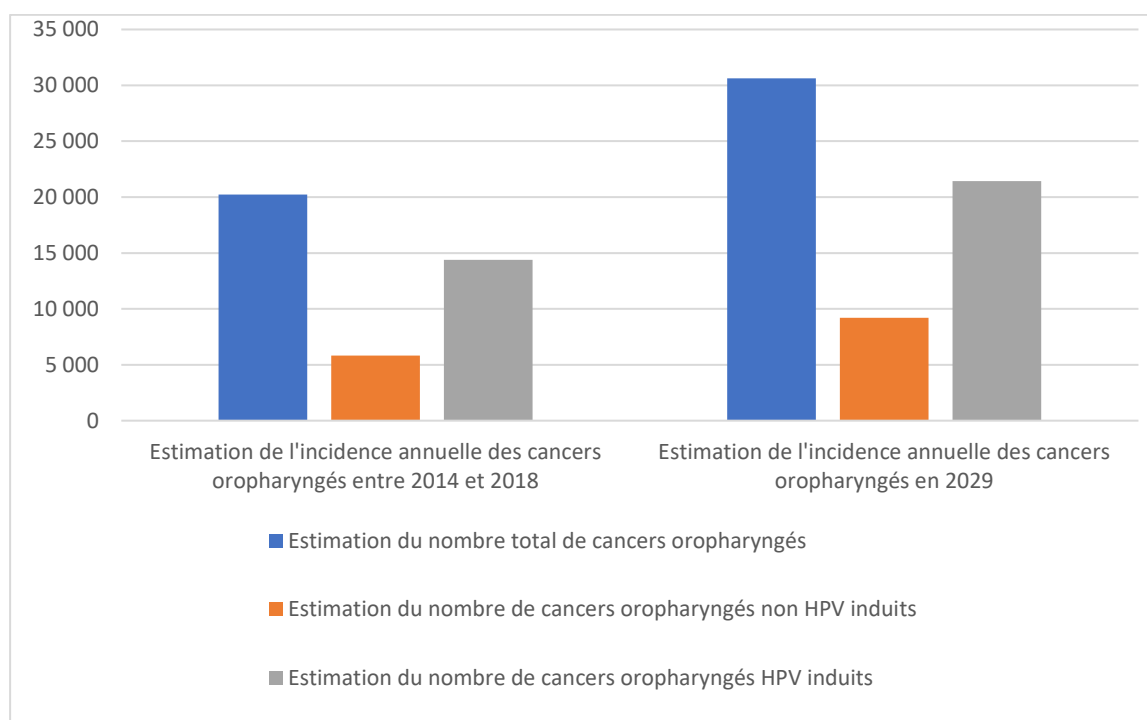


Figure 8 : Histogramme montrant l'évolution supposée de l'incidence annuelle des cancers oropharyngés HPV induits et non HPV induits aux USA entre la période 2014-2018 et 2029 (55) (57).

Il est intéressant de noter que cette étude estimait qu'en 2020 le papillomavirus humain de type 16 engendrerait aux Etats-Unis d'Amérique (USA) plus de cancers oropharyngés que de cancers du col de l'utérus (51). Cependant, le scénario d'une incidence des cancers oropharyngés HPV induits plus importante que celle des cancers du col de l'utérus est devenu réel plus tôt qu'initialement supposé ; puisqu'en 2015, 11 788 cas de cancers du col de l'utérus ont été déclarés pour 15 479 cas de cancers oropharyngés HPV positifs, dont seulement un cinquième de cas chez les femmes (41). Les cancers oropharyngés HPV induits représentent donc le premier type de cancer HPV induit aux USA.

2.2.5 Survie

Il existe actuellement un consensus sur le fait que les patients présentant une tumeur oropharyngée HPV induite ont une meilleure espérance de vie. En effet, d'après GOODMAN et coll., si un patient présente une tumeur oropharyngée HPV16 induite, sa survie à cinq ans est augmentée de 62 % comparé à un patient avec une tumeur HPV négative. Toujours selon cette étude, si la tumeur est HPV positive mais provoquée par un autre papillomavirus humain que le HPV16, les chances de survie à cinq ans sont alors augmentées de 42 % par rapport à un patient présentant une tumeur oropharyngée non HPV induite (58). Si nous nous basons sur l'étude de CHATURVEDI et coll., nous constatons que cette espérance de vie augmentée ne se limite pas à cinq ans mais reste présente même après quinze ans (59).

Il existe à l'heure actuelle plusieurs faits permettant d'expliquer le meilleur pronostic des cancers oropharyngés HPV positifs face aux cancers oropharyngés HPV négatifs. Le premier est leur radiosensibilité plus importante. En effet, ces tumeurs semblent être plus réactives aux traitements proposés permettant une survie globale de 25 à 33 % plus élevée (53). Le second est un âge de dépistage plus précoce. Les tumeurs oropharyngées HPV positives semblent être diagnostiquées chez des patients plus jeunes. Selon l'étude de LIEDERBACH et coll. publiée en 2016, la cohorte des patients HPV positifs était 2,8 ans plus jeune que celle des patients HPV négatifs (53).

2.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque des cancers oropharyngés HPV induits regroupent l'ensemble des facteurs de risque des cancers ORL mais également ceux de contamination des papillomavirus humains décrits dans la première partie de ce document.

2.3.1 Facteurs de risque avérés des cancers ORL

Les cancers ORL présentent deux facteurs de risques majeurs que sont : l'alcool et le tabac. Ce dernier est la première cause de décès par cancer (60). 95 % des patients atteints de cancer des VADS sont fumeurs (61). La consommation régulière d'alcool est quant à elle retrouvée dans 80 % des cancers du pharynx et de l'œsophage (60).

Les cancers ORL peuvent également avoir pour cause une exposition professionnelle chez les personnes en contact avec de la poussière de bois. Il est intéressant de noter qu'à l'inverse des autres facteurs de risque, le type de cancer associé est le plus souvent un adénocarcinome (60).

Cependant, à partir des années 1980, les chercheurs ont commencé à s'intéresser à un nouveau facteur de risque : les papillomavirus humains. Ce facteur de risque ne peut plus être considéré comme anecdotique puisqu'en Suède en 2000, 68 % des tumeurs amygdaliennes étaient HPV induites.

2.3.2 Facteurs de risque potentiels des cancers ORL

La société canadienne du cancer présente également cinq autres facteurs pouvant potentiellement être à l'origine de cancers ORL. D'après elle, certaines études présentent une relation entre leur exposition et la survenue de cancers ORL, mais les preuves sont pour le moment trop légères pour l'affirmer avec certitude. Nous retrouvons donc le tabagisme passif ou le tabac sans fumée, les antécédents familiaux, une alimentation pauvre en fibres, une consommation de boisson très chaude ou la consommation de noix d'arec et chique de bétel (62).

2.4 Particularités des cancers oropharyngés HPV induits

A ce stade, nous pouvons percevoir certaines particularités des cancers oropharyngés HPV induits (cf. tableau 10). Ces cancers sont localisés au niveau des amygdales et de la base de la langue et ont pour facteur de risque principal l'activité sexuelle du patient. Nous avons également évoqué que leur incidence est en hausse. Enfin, nous avons vu que ces cancers sont retrouvés chez des patients plus jeunes et présentent un taux de survie supérieur aux cancers oropharyngés HPV négatifs.

Nous pouvons également ajouter que l'histologie des cancers oropharyngés HPV induits diffère de celle des cancers HPV négatifs. En effet, selon MARUR et coll. les cancers oropharyngés HPV induits possèdent une morphologie basaloïde sans dysplasie épithéliale ni kératinisation ni croissance lobulaire (52).

Toujours selon cette étude, le stade de découverte de la maladie se fait le plus régulièrement à un stade T précoce, un stade N important et un stade M rare (52).

	Tumeurs oropharyngées HPV+	Tumeurs oropharyngées HPV-
Localisation anatomique	Tissus lymphophyles	Tissus épithéliales pavimenteux stratifiés
	Base de la langue Cryptes amygdaliennes	Pas de localisation spécifique
Histologie	Morphologie basaloïde	Dysplasie épithéliale Kératinisation Croissance lobulaire
Stade de découverte	T précoce N important M rare	
Facteur de risque	Pratiques sexuelles	Consommation alcoolo-tabagique
Incidence	En augmentation	En diminution
Age moyen de découverte	Plus précoce	Plus tardif
Survie	Pronostic amélioré	Pronostic aggravé

Tableau 10 : Comparaison entre les caractéristiques des tumeurs oropharyngées HPV positives et celles des tumeurs HPV négatives selon les données de MARUR et coll. (52).

Certains chercheurs ont remarqué que les cancers oropharyngés HPV induits touchent préférentiellement les patients caucasiens. D'après LIEDERBACH et coll., sur une cohorte de 22 693 patients présentant ce type de cancer, 67,6 % des patients caucasiens ont développé un cancer oropharyngé HPV induit contre 57,1 % des patients hispaniques et 42,3 % des patients afro-américains (53). Les patients caucasiens ont bien une prévalence plus élevée. En effet, les patients afro-américains et hispaniques ont une diminution du risque de développer un cancer oropharyngé HPV induit respectivement de 50 et 34 % (53).

Les auteurs de cette étude émettent comme hypothèses pouvant expliquer cette différence, une susceptibilité ethnique aux papillomavirus humains ou une exposition environnementale différente.

La seconde hypothèse est actuellement la plus étudiée et semble la plus correcte sans exclure totalement la première. En effet, dans un de ses rapports publiés en 2018, les CDC expliquent que les hommes blancs déclarent avoir débuté le sexe oral à un âge plus précoce que les autres groupes ethniques. Ils reconnaissent également avoir plus de partenaires de sexe oral, ce qui pourrait augmenter leur risque d'affection oropharyngée aux papillomavirus humains (41).

Il est également important de retenir que l'ensemble des informations sur l'ethnie et la susceptibilité aux cancers oropharyngés HPV induits proviennent des Etats-Unis. Or, dans ce pays, la catégorie socio-professionnelle, le revenu et la richesse sont étroitement liés à la catégorie ethnique d'une personne (63). En effet, les hommes caucasiens occupent dans la société américaine une position socio-économique plus favorable. De plus, toujours selon LIEDERBACH et coll., les patients afro-américains avec un statut socio-économique plus élevé présentent une prévalence des cancers oropharyngés HPV induits significativement plus élevée que ceux des groupes socio-économiques plus faibles (53). Cela tend à montrer que la position socio-économique du patient pourrait avoir une place dans le risque d'infection du patient, ce qui renforce l'hypothèse du rôle de l'environnement plutôt qu'une susceptibilité ethnique. Il a déjà été observé des différences socio-économiques pour la prévalence d'infections sexuellement transmissibles sans distinguer IST orales et génitales. Il pourrait être intéressant de regarder si un statut socio-économique plus élevé est lié à une modification des pratiques sexuelles notamment orales.

En plus de jouer un rôle dans le développement de ce type de cancer, le statut socio-économique pourrait peut-être expliquer en partie la modification de la survie. Nous avons évoqué le fait que les patients présentant un cancer oropharyngé HPV induit avaient un niveau socio-économique souvent plus élevé que les patients avec un cancer HPV négatif. En effet, la majorité des données sur l'augmentation de la survie se base sur les données des Etats-Unis. Or, les Américains possèdent un système de santé pouvant être qualifié d'assurantiel dans lequel les revenus du patient influent directement sur sa capacité de soins et de dépistage.

2.5 Symptômes

Comme la majorité des cancers, les cancers ORL, qu'ils soient HPV induits ou non, sont pour la plupart, initialement asymptomatiques. C'est leur croissance qui finit par provoquer des symptômes (64). Le patient peut présenter des symptômes généraux non spécifiques aux cancers des VADS comme une asthénie, un amaigrissement et une perte d'appétit.

Cependant, le patient peut également présenter des signes plus spécifiques liés à la localisation de la tumeur. Les différents symptômes des cancers des VADS sont :

- dysphagie,
- dysphonie,
- aphte persistant,
- halitose constante,
- masse cervicale,
- saignement type épistaxis ou hémoptysie,
- douleur,
- modification de la mobilité linguale,
- trismus.

Malheureusement, les symptômes initiaux des cancers des VADS sont rarement inquiétants et donc souvent ignorés. Cette ignorance induit une prise en charge plus tardive et donc un pronostic plus faible (65). C'est pour cela qu'il faut sensibiliser les patients et les professionnels de santé à la reconnaissance de ces symptômes. Dans ce but, l'institut GUSTAVE ROUSSY a publié l'affiche dite « 1 pour 3 » (cf. figure 9). Si un patient présente un des symptômes cités précédemment durant trois semaines, il doit consulter son médecin traitant.

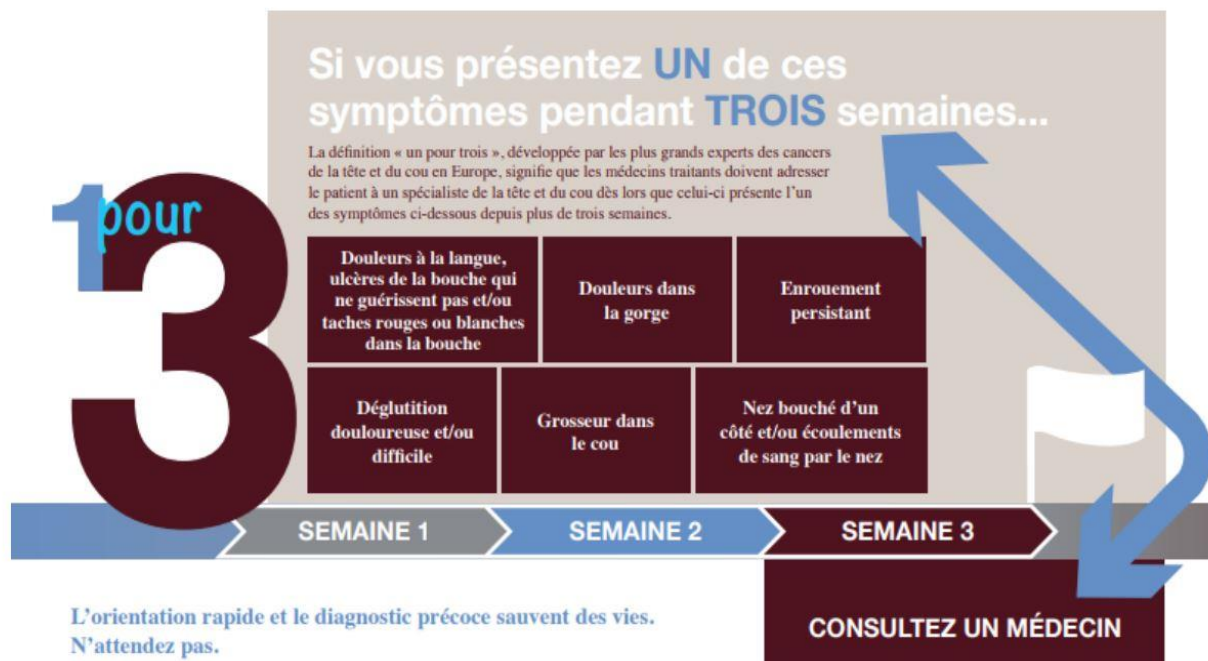


Figure 9 : Affiche 1 pour 3 (65).

2.6 Diagnostic

A la suite d'un examen clinique, les professionnels de santé peuvent formuler une hypothèse. Cependant, ils obtiendront un diagnostic de certitude qu'à la suite d'un bilan initial. Une fois le diagnostic établi, ils devront avertir le patient en respectant le dispositif d'annonce.

2.6.1 Bilan initial

2.6.1.1 Objectifs

En cas de suspicion de cancer oropharyngé, les professionnels de santé doivent organiser le bilan initial du patient. Ce bilan se décompose en deux grandes sous-catégories : le bilan diagnostic et le bilan pré-thérapeutique. D'après le guide d'affection de longue durée portant sur les cancers des VADS (66), publié en novembre 2009 par la HAS, le bilan initial possède cinq objectifs principaux :

- confirmer le diagnostic et le type histologique de la tumeur,
- déterminer le stade de la maladie pour guider la prise en charge (bilan d'extension),
- dépister, selon les facteurs de risque retrouvés, une tumeur primitive synchrone (en particulier une autre localisation aérodigestive incluant une atteinte pulmonaire et/ou œsophagienne),
- rechercher les comorbidités et contre-indications du patient aux différentes options thérapeutiques envisageables,
- annoncer au patient le diagnostic conformément aux préconisations du dispositif d'annonce et lui apporter l'information nécessaire afin qu'il participe activement à sa prise en charge.

2.6.1.2 Déroulement du bilan initial

La réalisation complète de ce bilan prend en moyenne trois à quatre semaines en France. Ce délai peut sembler important pour le patient mais il est nécessaire à la réalisation de l'ensemble des examens médicaux qu'il doit passer (67). En juin 2017, la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) recommande que la réalisation de ce bilan n'excède pas quatre semaines. Elle préconise même qu'il soit idéalement réalisé dans les deux semaines suivant la suspicion de diagnostic de cancer des VADS (68). Le troisième plan cancer (2014-2019) était un peu moins ambitieux en voulant réduire à 20 jours la réalisation du bilan initial (69). Cependant, selon le rapport d'évaluation du troisième plan cancer réalisé par l'inspection générale des affaires sociales, cet objectif n'a pas été atteint (70). En effet, la moyenne nationale pour la réalisation d'un examen d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est d'environ 29,9 jours. Il semblerait donc que ce soit la réalisation de cet examen radiographique qui rend incompressible la durée du bilan initial.

2.6.1.2.1 Le bilan diagnostic

Le bilan diagnostic a pour objectif de déterminer avec précision les caractéristiques de la tumeur. Pour cela, des analyses biologiques, des examens d'imageries, des examens spécifiques comme des endoscopies mais également des examens anatomopathologiques sur les tissus prélevés sont réalisés (71). Seront notamment recherchés, le type histologique du cancer et sa classification Tumor Node Metastasis (TNM). Cette classification se base sur la taille de la tumeur (T), la présence ou non d'infiltration ganglionnaire (N) et l'absence ou non de métastase (M). La classification TNM des tumeurs oropharyngées HPV induites sera détaillée dans une prochaine partie.

Dans le cadre d'un cancer ORL, le bilan diagnostic comporte cinq à neuf éléments différents.

2.6.1.2.1.1 Cancers oropharyngés et examens systématiques

En cas de cancer oropharyngé, le bilan diagnostic du patient se compose d'au moins cinq éléments.

Dans un premier temps, il y a l'examen clinique. Les professionnels de santé procèdent à une inspection des VADS directes ou indirectes, à une inspection et à la palpation de la cavité buccale et du cou et une inspection de l'intérieur des oreilles. De plus, ils réalisent une anamnèse pour connaître l'état de santé général du patient, ses antécédents médicaux, ses médicaments et la recherche de facteurs de risque.

Dans le cas d'un cancer de l'oropharynx associé ou non à un contexte alcoolique, le patient doit réaliser deux endoscopies : une des VADS et l'autre de l'œsophage. Ces examens se déroulent à l'aide d'un endoscope sous anesthésie générale. Ils permettent de rechercher des tumeurs synchrones, de réaliser une biopsie mais également de déterminer l'extension loco-régionale.

Il faut également procéder à des biopsies des zones jugées cancéreuses et de leurs ganglions lymphatiques. Ces prélèvements sont le plus souvent réalisés durant les endoscopies mais en cas de tumeurs accessibles (comme celle de la cavité buccale et la partie haute de l'oropharynx), elles peuvent être effectuées directement.

Une fois les prélèvements réalisés, il faut réaliser une étude anatomopathologique. C'est une étude macroscopique puis microscopique des biopsies. L'anatomopathologiste est le professionnel de santé qui pose définitivement le diagnostic de lésion cancéreuse. De plus, cet examen permet de définir le type de cancer dont souffre le patient, ce qui représente un élément majeur dans la future prise en soins. Il permettra de déterminer le statut HPV positif ou négatif d'une tumeur oropharyngée par étude immunohistochimique de la biopsie. Depuis la huitième édition de la classification TNM publiée en 2017, le statut HPV positif ou négatif d'une tumeur oropharyngée a un impact sur la prise en charge du patient (72) ; sa détermination est donc devenue impérative et systématique.

Enfin, le patient doit se soumettre à différents examens d'imagerie : un scanner ou une IRM cervico-faciale afin de vérifier l'extension loco-régionale mais également de déterminer s'il y a une atteinte ou non des aires ganglionnaires cervico-faciales. Dans le but de rechercher une éventuelle lésion pulmonaire, les professionnels de santé réalisent au même moment un scanner thoracique (67).

2.6.1.2.1.2 Cancers oropharyngés et examens non systématiques

En fonction de la localisation et de la taille de la tumeur, il peut être demandé au patient de réaliser une Tomographie par Emission de Positrons plus communément nommée par l'acronyme PET SCAN. Cet examen a pour but de rechercher la présence ou non de métastases (67). Cette technique d'imagerie renseigne sur l'activité métabolique des tissus en mettant en évidence les tissus consommant le plus d'énergie. Pour rappel les cellules d'une lésion cancéreuse et/ou métastatique sont en constante division, elles ont donc une activité métabolique très importante, visible grâce à cet examen.

Une endoscopie des bronches peut également être réalisée (67).

2.6.1.2.2 Le bilan pré-thérapeutique

Ce bilan sert à évaluer l'état de santé général du patient et à déterminer s'il souffre d'autres pathologies devant être prises en compte avant ou durant la mise en place du traitement. L'objectif est de connaître le patient le mieux possible pour que la solution thérapeutique proposée lui soit la plus adaptée.

Le bilan pré-thérapeutique débute par un examen biologique complet. Il permet de juger qualitativement et quantitativement les cellules sanguines, le bon fonctionnement de certains organes (tels que les reins, le cœur et le foie) mais également de rechercher d'éventuelles carences alimentaires. Ensuite, le patient suit une évaluation cardiovasculaire. Les professionnels de santé réalisent aussi une évaluation nutritionnelle initiale à l'aide des résultats de l'examen biologique et calculent l'indice de masse corporelle. Enfin, un bilan dentaire est réalisé par un chirurgien-dentiste. La réalisation de ce bilan ainsi que son importance seront développées dans la troisième partie de ce travail.

2.6.2 Dispositif d'annonce

Certains patients se retrouvent, un jour, confrontés à l'annonce d'une maladie grave comme le cancer. Dans ces cas-là, le dispositif d'annonce permet de les soutenir, les informer et les écouter en fonction de leurs besoins (73). « *Permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie* » était la quarantième mesure du premier plan cancer (2003-2007) et avait pour but d'encadrer le dispositif d'annonce mais également de faciliter sa mise en place (74).

Le dispositif d'annonce est fractionné en quatre grands temps : un temps médical, un temps d'accompagnement soignant, un temps de soutien et un temps d'articulation ville/hôpital (75).

2.6.2.1 Le temps médical

Ce temps se compose de l'annonce du diagnostic et de la proposition de traitement. Dans un premier temps, l'équipe soignante étudie les résultats des examens réalisés lors du bilan initial. Puis, après une exposition du dossier médical du patient en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), un Programme Personnalisé de Soins (PPS) est élaboré. Ensuite, l'annonce du diagnostic et des étapes thérapeutiques seront faites au patient par un spécialiste.

2.6.2.1.1 La réunion de concertation pluridisciplinaire

Cette réunion a pour but de prendre une décision sur la meilleure prise en charge à proposer au patient. Au sein de ce conseil siège des professionnels de santé de différentes disciplines (au moins trois médecins de spécialités différentes), chacun pouvant apporter le point de vue et les recommandations de sa spécialité. La traçabilité de toute la concertation est systématique, il est ainsi possible de retrouver toutes les décisions, les référentiels scientifiques utilisés, les informations sur les essais thérapeutiques proposés aux patients et le nom du professionnel référent qui a pour rôle le suivi de la décision. A noter que le médecin traitant est averti de cette réunion et peut y siéger. La RCP permet donc de faire un lien entre les différentes spécialités intervenant autour du patient tout en permettant aux professionnels concernés de choisir le traitement le plus adapté, en fonction des données actuelles de la science.

2.6.2.1.2 Le programme personnalisé de soins

Le PPS est élaboré au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire et est remis au patient lors du dispositif d'annonce. Il permet de donner au patient mais également à ses proches, la chronologie de la prise en soins et de donner une vision globale du parcours de soins envisagé (76). Il se compose de deux volets : un volet d'informations générales et un volet soin.

Il est important de spécifier que le PPS n'est pas figé dans le temps et qu'il peut en cas de besoin, être réadapté au cours du traitement du patient. Sa modification peut être demandée par tout professionnel de santé agissant dans la prise en soins du patient. Cependant, c'est le médecin référent qui choisit s'il donne suite à cette demande ou non.

2.6.2.2 Le temps d'accompagnement soignant

Après la consultation médicale, le patient a immédiatement une seconde consultation avec un infirmier ou une infirmière spécialisé. Ce soignant est présent pour répondre aux premières interrogations du patient et de ses proches mais aussi, pour les renseigner sur les différentes associations (d'écoute, d'anciens patients ...) pouvant les aider et les soutenir. De plus, il doit informer le patient sur ses droits et les différentes démarches administratives qu'il devra réaliser.

2.6.2.3 Le temps de soutien

Ce temps a pour but de proposer un accompagnement social du patient et de lui permettre un accès aux soins de support (psychologue, prise en charge de la douleur ...). Pour cela, un rendez-vous peut être organisé avec une assistante sociale au sein de l'établissement de santé ou d'une structure annexe. De plus, le patient est mis en relation avec le Centre Communal d'Action Sociale de son lieu de résidence pour évaluer la possibilité d'une mise en place d'aide et service à domicile.

La mise en place des soins de support a pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient durant sa maladie et son traitement.

2.6.2.4 Le temps d'articulation ville/hôpital

Le temps d'articulation ville/hôpital permet de rendre le plus efficient possible la coordination entre les établissements de soins et le médecin traitant. Il est donc intégré au parcours de soins du patient. Le médecin responsable doit donc le tenir informé des éléments importants tels que le diagnostic, le projet thérapeutique avec ses effets secondaires les plus fréquents et le pronostic. Une fois sorti de l'hôpital, le médecin traitant redevient donc l'interlocuteur privilégié du patient et c'est lui qui s'occupera de nombreuses procédures comme la demande de prise en charge en Affection Longue Durée (ALD) auprès de la caisse d'assurance maladie, les évaluations d'aide à domicile, les renouvellements d'arrêts de travail ou la mise en place et le maintien d'un mi-temps thérapeutique. Si l'état de santé du patient et les soins à réaliser le permettent, le patient peut alors bénéficier d'une hospitalisation à domicile lui offrant la possibilité de s'éloigner même temporairement des établissements de santé.

2.7 Traitements

Comme évoqué précédemment, une fois le diagnostic de cancer oropharyngé posé, le patient reçoit un plan de traitement personnalisé. Cette proposition thérapeutique dépend en grande majorité de la classification TNM de la tumeur. Cependant, pour les cancers oropharyngés, la localisation de la lésion cancéreuse est également prise en compte pour limiter le plus possible les atteintes fonctionnelles. Comme pour tous types de cancers, il existe trois grandes solutions thérapeutiques que sont : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Le plus souvent, le patient se voit proposer, une association de ces différents traitements. Depuis la 8^{ème} édition de la classification TNM des cancers parue en 2017, le statut HPV positif ou négatif de la tumeur est pris en compte (77). Ainsi, cette classification impose une recherche du statut HPV positif ou négatif des tumeurs oropharyngées pour mettre en place les solutions thérapeutiques les plus appropriées.

2.7.1 Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale permettant de fournir des informations précises sur le cancer d'un patient. En effet, elle donne directement aux différents praticiens intervenant auprès du patient, une idée de la taille de la tumeur, de la présence ou non d'une invasion ganglionnaire et enfin de la présence ou de l'absence de métastases (78).

Cette classification est essentielle car elle entre en compte dans la planification du traitement mais également dans l'évaluation du pronostic. De plus, elle peut permettre d'uniformiser les groupes d'essais cliniques. En effet, des cancers de même classification TNM sur un même organe ont généralement une évolution identique quand ils sont soumis à un protocole de traitement similaire (79).

Pour la classification TNM, le T correspond à la taille de la tumeur. Il est suivi d'un chiffre allant de 1 à 4. Le N est l'initial de nodule, il va de 0 à 2. Il décrit la propagation du cancer vers les ganglions lymphatiques. Enfin, la lettre M désigne la présence ou non de métastase. 0 si le cancer reste localisé et 1 s'il s'est propagé dans une autre partie du corps. En cas de non évaluation, il est admis de mettre un « X » à la place des chiffres précédemment cités (79).

Cette classification peut être utilisée à deux stades. Ils sont dits « clinique » ou « pathologique ». Pour différencier les deux, les cliniciens utilisent un « c » ou un « p » devant les lettres dans le rapport TNM. Le stade clinique est déterminé avant le traitement et se base sur les résultats des différents examens du bilan initial. Le stade pathologique quant-à-lui se base sur l'observation lors de la chirurgie et l'examen des tissus prélevés (79). Le pT peut être déterminé après exérèse complète de la tumeur. Pour déterminer le pN, le chirurgien curette au minimum dix ganglions lymphatiques cervicaux. Dans le cas d'un curetage dit « radical », le chirurgien réalise l'examen d'au moins quinze de ces ganglions (72).

Il est important de noter que la classification TNM dépend de la localisation mais également du type de cancer. Pour les cancers de l'oropharynx nous retrouvons une classification TNM p16 négative (non traitée dans ce travail) et p16 positive (cf. tableau 11) (72).

T	
TX	Renseignements insuffisants pour déterminer la taille de la tumeur
T1	Tumeur inférieure ou égale à 2 centimètres dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est comprise entre 2 et 4 centimètres
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est supérieure à 4 centimètres ou présente une extension à la surface linguale de l'épiglotte
T4	Tumeur envahit une des structures suivantes : - Larynx - Musculature profonde de la langue (génioglosse, hypoglosse, palatoglosse et styloglosse) - Muscle ptérygoïdien médian - Muscle ptérygoïdien latéral - Apophyses ptérygoïdes - Palais osseux - Mandibule - Paroi latérale du nasopharynx - Base du crâne - Engrainement de l'artère carotide
N	
NX	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Propagation dans 1 à 4 ganglions lymphatiques
N2	Propagation dans au moins 5 ganglions lymphatiques
M	
MX	Renseignements insuffisants pour déterminer la présence ou non de métastases tissulaires
M0	Absence de métastase tissulaire
M1	Présence d'au moins une métastase tissulaire

Tableau 11 : Classification TNM des cancers oropharyngés HPV positif (72).

Enfin, une fois la classification TNM réalisée, les différents cancers peuvent être regroupés en stade allant de I à IV (cf. tableau 12). C'est cette classification plus précise qui permet de choisir le type de traitement envisagé. En effet, pour les stades précoces (I-II), le patient pourra subir un type de traitement exclusif alors que pour les stades avancés (III-IV), il faut le plus souvent des traitements concomitants.

Stade	Classification TNM clinique		
Stade 0		N0	M0
Stade I	T1, T2	N0, N1	M0
Stade II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade III	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 12 : Stade de la tumeur en fonction de sa classification TNM clinique (72).

Enfin, si le traitement du patient comprend une étape de résection chirurgicale, la pièce prélevée est observée pour étudier les marges de résection. Les résections sont classées en trois catégories (cf. tableau 13). La première, R0 représente une pièce chirurgicale avec une marge de tissus sains. La dernière, R2 qualifie une résection macroscopiquement incomplète. Enfin, si le prélèvement ne présente pas de marges saines mais que toute la tumeur semble macroscopiquement extraite, il rentre dans la catégorie R1.

Classification	Description
R0	La résection chirurgicale est réalisée à distance de la tumeur en laissant une marge de tissu sain
R1	La résection chirurgicale passe proche de la tumeur sans marge saine
R2	La résection est macroscopiquement incomplète

Tableau 13 : Classification des résections chirurgicales.

2.7.2 Traitements des tumeurs de stade précoce

2.7.2.1 Arbre décisionnel

Une fois le stade et le statut HPV positif ou négatif de la tumeur déterminés, le choix du traitement des tumeurs oropharyngées HPV induites dépend en majeure partie de sa localisation (annexe 1) (72).

Ainsi, la prise en charge des tumeurs amygdaliennes, du voile du palais et de celles de la base de la langue passe préférentiellement par radiothérapie exclusive. Dans certain cas, en limite du stade avancé, il est envisagé l'association d'un traitement par chimiothérapie. La chirurgie reste une option envisageable mais évitée dès que possible pour diminuer au maximum le risque de séquelles fonctionnelles.

En revanche, le traitement de première intention du sillon glosso-amygdalien également appelé la vallécule, est chirurgical. A la suite de ce traitement chirurgical, l'anatomopathologiste doit étudier la pièce reséquée pour déterminer si les marges sont saines ou non.

Dans le cas de marges saines R0, un traitement chirurgical exclusif est possible. Cependant, en fonction de la taille de la tumeur, il est également possible de discuter de la mise en place d'un protocole de radiothérapie post-chirurgical.

Si la résection est incomplète, idéalement, il faut réaliser une reprise chirurgicale. Si cela est impossible, il est préconisé de mettre en place une radio-chimiothérapie concomitante post-opératoire. Dans les cas d'un envahissement d'un tissu péri-ganglionnaire ou d'atteinte ganglionnaire importante (N>3), la mise en place d'une radio-chimiothérapie concomitante est obligatoire en cas de résection non totale.

Enfin, si le patient présente des facteurs de gravités, il est préconisé de réaliser en plus de la chirurgie, une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie concomitante post-opératoire.

Dans tous ces cas, une fois le traitement réalisé, le patient doit être revu de manière régulière pour permettre une surveillance. Nous décrivons le protocole de suivi dans une prochaine partie.

2.7.2.2 Techniques chirurgicales

Pour les tumeurs oropharyngées de stade précoce engendrées par les papillomavirus humains, la chirurgie est rarement utilisée en première intention. En effet, comme expliqué précédemment, cette dernière peut causer des séquelles fonctionnelles assez importantes. Cependant, elle reste dans certains cas la meilleure solution thérapeutique. Il existe de nombreuses techniques chirurgicales d'ablation des cancers oropharyngés, la technique la plus appropriée à utiliser est déterminée durant la RCP.

2.7.2.3 Protocole de radiothérapie

Pour les stades précoces, la radiothérapie est exclusivement curative mais peut être exclusive ou concomitante. Dans les cas d'une association avec de la chirurgie, il est préférable de débiter la radiothérapie au maximum six semaines après le début de la chirurgie même si un délai de deux semaines supplémentaires peut être toléré (72).

La technique de radiothérapie utilisée est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Ce procédé permet de cibler plus spécifiquement les tissus atteints et donc de limiter l'irradiation des tissus sains environnant. Grâce à ce système, les effets secondaires aigus et tardifs sont diminués, ce qui améliore la qualité de vie du patient. Pour permettre la précision du traitement, l'équipe soignante a dû au préalable réaliser un masque thermoformé à cinq points. Ce masque permet un repositionnement précis du patient tout en limitant très fortement ses mouvements.

Le choix de la dose dépend à la fois du type de traitement (tumeur en place, post-opératoire) mais également du risque de rechute (haut risque, risque intermédiaire, bas risque). Ce risque dépend par exemple du stade TNM initial, des facteurs de risques du patient mais aussi de l'efficacité supposée du traitement initial.

2.7.2.4 Protocole de radio-chimiothérapie concomitante

L'utilisation de chimiothérapie pour le traitement des stades précoces dépend de la présence ou non d'une infiltration ganglionnaire et de la sévérité de cette infiltration surtout en cas de curetage chirurgical incomplet. Pour ce type de cancer, la chimiothérapie est accompagnée d'un protocole de radiothérapie et sert à potentialiser son effet.

Selon les recommandations du référentiel régional des Hauts de France pour la prise en charge des cancers des VADS, le traitement de référence est le cisplatine (72). C'est un protocole standard dit à « haute dose ». Dans les cas de contre-indications à l'utilisation de cisplatine (par exemple en cas d'allergie), cette molécule peut être substituée par le cétuximab® (un anticorps monoclonal chimérique). Cette molécule donne de moins bon résultats sur l'espérance de vie globale d'après les essais NRG RTOG1016 et De-ESCALATE mais reste le traitement de second intention (57).

2.7.2.5 Protocoles de recherche

L'un des axe de recherche actuel porte sur le perfectionnement des techniques chirurgicales notamment grâce aux développements de techniques de chirurgie micro-invasive. L'utilisation de ces techniques chirurgicales permettrait de diminuer les complications post-opératoires. Actuellement, une étude multicentrique prospective nommée NCT01898494 a lieu aux Etats-Unis. Elle cherche à déterminer si l'utilisation d'une technique de chirurgie trans-orale avant radiothérapie présente un avantage au regard des protocoles existants. Les résultats de cette étude prévus pour février 2023, auront peut-être un impact sur les recommandations scientifiques actuelles (80).

Le second axe de recherche a pour but de diminuer la toxicité thérapeutique ressentie par le patient pendant la radiothérapie et la chimiothérapie. Pour cela, les chercheurs se concentrent sur deux pistes thérapeutiques que sont, la diminution des doses totales de rayonnement et l'utilisation de nouvelles molécules (57).

Actuellement, une étude de phase II/III compare l'utilisation de nivolumab (un anticorps monoclonal humain) à celle de cisplatine aux Etats-Unis dans le traitement des stades précoces des tumeurs oropharyngées HPV induites. Leurs résultats devraient être prochainement publiés (81). Cependant, à l'heure actuelle, le cisplatine reste le traitement « gold standard » et le cétuximab® le traitement de seconde intention.

2.7.3 Traitements des tumeurs de stade avancé

2.7.3.1 Arbre décisionnel

A partir de T3, les tumeurs HPV induites sont classées en stade avancé. A l'instar des tumeurs de stade précoce, c'est la localisation des cellules cancéreuses qui va orienter le choix thérapeutique (annexe 2) (72).

Les cancers du voile du palais sont traités par radiothérapie et chimiothérapie concomitante.

En revanche, comme pour les stades précoces, la vallécule est préférentiellement prise en charge chirurgicalement. Si le patient présente des facteurs de gravité, il est préférable de réaliser une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante post-opératoire. Cependant, sans envahissement ganglionnaire il est conseillé de tenter une reprise chirurgicale avant la mise en place de ce traitement. Mais si le patient n'a aucun facteur de gravité, la mise en place d'un protocole de radiothérapie post-opératoire est suffisante.

Enfin, pour les tumeurs amygdaliennes, de la base de la langue et de la paroi postérieure, le protocole de soin à suivre peut-être le même que pour le voile du palais ou celui de la vallécule.

2.7.3.2 Chirurgie et radiothérapie post-opératoire

Tout comme pour les stades précoces, il existe de nombreuses techniques chirurgicales. En fonction de la localisation de la tumeur, des habitudes cliniques mais également de l'évolution des protocoles, les chirurgiens jugent du meilleur protocole à mettre en place pour la résection de la tumeur. L'objectif reste toujours le même : diminuer au maximum les risques de complications fonctionnelles.

2.7.3.3 Protocole de radiothérapie fractionnée

Pour les patients atteints d'une tumeur de stade précoce la radiothérapie par fractionnement modifiée procure de meilleurs résultats cliniques que la radiothérapie fractionnée standard. Le fractionnement standard correspond à une exposition courante de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine. Le protocole le plus souvent mis en place correspond à une exposition de 70 Gy sur sept semaines, soit trente-cinq jours d'irradiation à 2 Gy (72).

Cependant, il semblerait qu'un hyperfractionnement, soit 81,6 Gy en soixante-huit fractions biquotidienne de 1,2 Gy pendant sept semaines, donnerait de meilleurs résultats cliniques (82). Une technique de radiothérapie par hyperfractionnement correspond à l'administration d'une dose plus élevée grâce à deux administrations quotidiennes de doses plus faibles (83).

2.7.3.4 Protocole de radio-chimiothérapie concomitante

La radio-chimiothérapie concomitante est une option souvent choisie pour les cancers oropharyngés de stade avancé. Il a été prouvé que l'association d'un protocole de chimiothérapie au cisplatine avec les techniques de chirurgie était préférable que pour les patients présentant des facteurs pathologiques à haut risque. En effet, leur risque de récurrences diminue et le taux de survie de ces patients augmente (84).

Comme expliqué précédemment pour les tumeurs de stades précoces, l'utilisation de cisplatine comme molécule de chimiothérapie montre un rapport bénéfices/risques plus favorable que l'utilisation de cétuximab qui reste malgré tout la molécule de seconde intention.

2.7.3.5 Chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une radio-chimiothérapie concomitantes

Actuellement, l'utilisation de chimiothérapie néoadjuvante n'est pas préconisée dans le référentiel régional des Hauts-de-France pour ce type de tumeur (72). L'instauration d'un tel protocole est actuellement étudiée car il permettrait une diminution des doses de radiation (85). D'après les premiers résultats, un tel protocole permettrait de diminuer certaines complications post-traitement notamment les problèmes de déglutition. Cependant, il faudra des études complémentaires pour définir au mieux le rapport bénéfices/risques de la mise en pratique d'un tel schéma thérapeutique.

2.7.4 Traitements des tumeurs inopérables

Certaines tumeurs oropharyngées sont considérées comme non opérables. C'est le cas des tumeurs très volumineuses, celles trop proches de certaines structures anatomiques dites nobles ou encore si le patient présente des métastases. Dans ces cas-là, il existe cinq possibilités de traitement pouvant être mises en place (annexe 3) (72).

Le choix se fait en RCP mais également avec l'avis du patient. Ces possibilités thérapeutiques sont : la radiothérapie chimiothérapie concomitante, la chimiothérapie et radiothérapie séquentielles, la chimiothérapie palliative avec une possible immunothérapie, l'inclusion dans des essais thérapeutiques ou encore la mise en place de soins de supports puis de soins palliatifs.

2.7.5 Suivi post-thérapeutique

2.7.5.1 Généralités

La surveillance post-thérapeutique est un élément essentiel du traitement de tout cancer. Sa mission première est de détecter le plus précocement possible une éventuelle récurrence. Elle permet également un suivi global du patient pour l'aider dans le maintien et la gestion des aides sociales ou comportementales (comme un sevrage alcool-tabagique) dont il a besoin (66).

Le patient doit toujours être prévenu du risque de récurrence. Lors des séances d'éducation thérapeutique, il faut bien lui expliquer les différents signes cliniques de récurrences pour qu'il puisse les identifier et en parler aux professionnels de santé responsables de son suivi. Les séances d'éducation thérapeutique donnent aux patients les informations médicales nécessaires pour faciliter la vie quotidienne avec une pathologie chronique et permettent aussi d'anticiper les complications. Malheureusement, près de 40 % des récurrences des cancers des VADS sont asymptomatiques (66).

La majorité des récurrences des cancers oropharyngés ont lieu dans les trois premières années dont 90% dans les deux premières années après le traitement initial (66). Pour le moment, il n'existe pas de protocole spécifique de surveillance des récurrences des cancers oropharyngés HPV induits. Il est donc préconisé de suivre le calendrier de surveillance proposé par la SFORL valable pour le contrôle des récurrences cancéreuses des VADS (72) (cf. figure 10). Ce calendrier se compose d'examen cliniques, biologiques, odontologiques et d'imageries médicales (66).

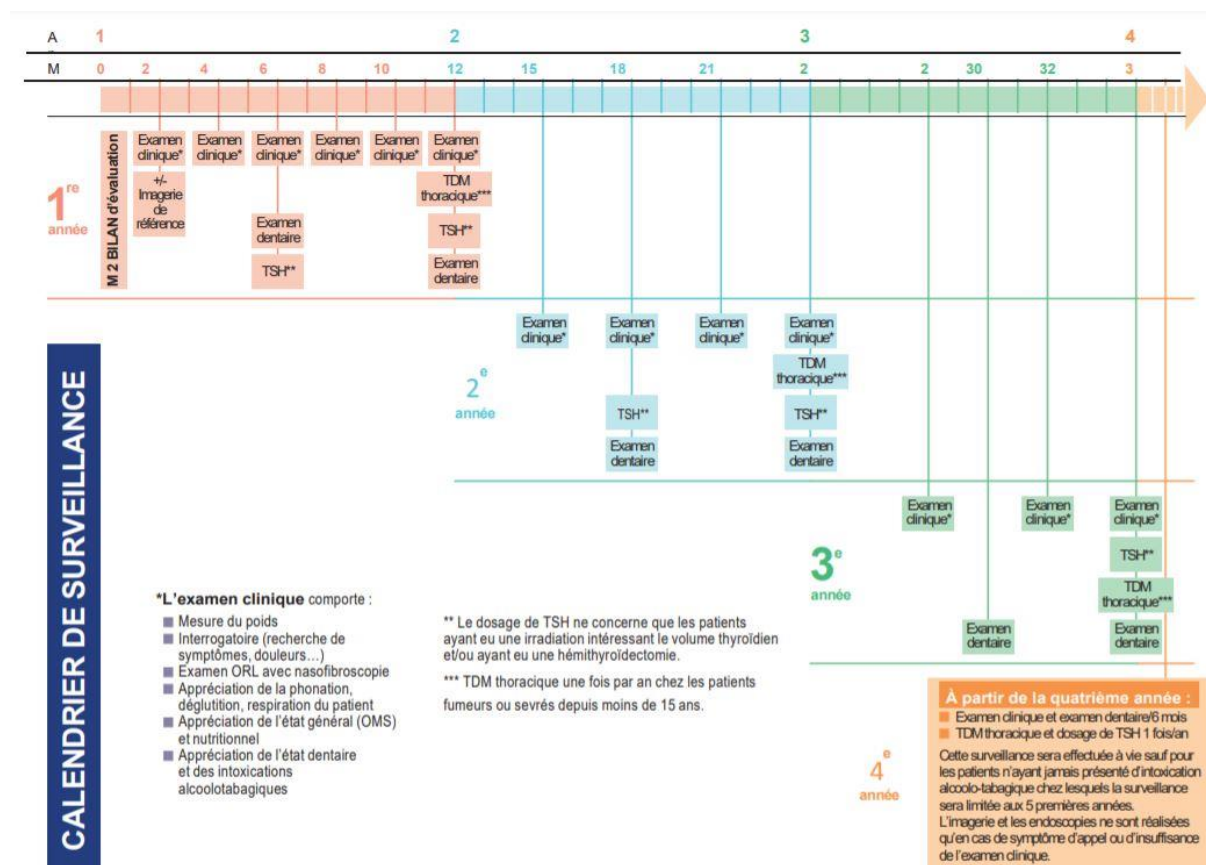


Figure 10 : Calendrier de surveillance proposé par la Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) (72).

2.7.5.2 Examens cliniques

Le premier examen doit avoir lieu six à huit semaines après le traitement initial. Durant cet examen, les professionnels de santé réalisent : une mesure de poids, une étude de l'état général et nutritionnel, un interrogatoire du patient, un examen ORL avec nasofibroscopie (si nécessaire), une étude fonctionnelle (phonation, respiration, déglutition), et un contrôle de la consommation alcoolotabagique (66).

Puis, les séances sont espacées de deux mois la première année, de trois mois la seconde et de quatre mois à partir de la quatrième année de surveillance.

2.7.5.3 Examens biologiques

Il n'existe actuellement aucun marqueur biologique de la récurrence des cancers des VADS. Cependant, en cas d'irradiation de la thyroïde, la SFORL préconise un dosage régulier de l'hormone thyroïdienne (TSH). Ce dosage permet de surveiller le bon fonctionnement de la thyroïde. Il est réalisé tous les six mois durant les deux premières années puis tous les ans (72).

2.7.5.4 Examens odontologiques

Les chirurgiens-dentistes jouent un rôle crucial lors de la surveillance du patient. Leurs rôles ainsi que les examens odontologiques de suivi seront développés dans une prochaine partie.

2.7.5.5 Imageries médicales

Une imagerie de référence peut être réalisée à trois mois pour faciliter le suivi carcinologique. En fonction de la localisation de la tumeur initiale, les professionnels de santé réalisent un examen tomodensitométrique cervical et/ou une IRM. Durant la suite de la surveillance, la SFORL recommande la réalisation ces examens tous les ans focalisés sur la zone d'intérêt (72).

L'imagerie médicale peut également être utilisée pour rechercher d'éventuelles localisations métachrones. Il est ainsi conseillé de réaliser une radiographie thoracique annuelle complétée si besoin par un scanner. L'œsophage étant la localisation préférentielles des lésions métachrones des cancers oropharyngés, une fibroscopie œsophagienne peut-être réalisées deux fois par an ou en cas de signes d'appels cliniques.

2.7.6 Traitements des récides loco-régionales et des expansions métastatiques des cancers oropharyngés HPV induits

2.7.6.1 Traitements des récides loco-régionales

En cas de récides loco-régionales détectées lors du suivi du patient, une nouvelle RCP a lieu pour déterminer le nouveau traitement à mettre en place.

Dans les cas où la chirurgie est envisageable, il est préconisé d'effectuer un traitement chirurgical de rattrapage. Si le patient ne présente pas de facteur de risque et n'a pas eu de radiothérapie initiale, il faut réaliser une radiothérapie post-opératoire pouvant s'accompagner d'une chimiothérapie. En revanche, si le patient a déjà eu ces traitements ou s'il présente des facteurs de risque il faut rediscuter d'un nouveau protocole de radiothérapie avec adjonction ou non d'une chimiothérapie.

Dans certains cas, la réintervention chirurgicale n'est pas possible, il faut alors directement envisager une radiothérapie. Cette dernière peut être de novo ou une ré-irradiation. Le patient peut également nécessiter la mise en plus d'un protocole de chimiothérapie ou l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme le cétuximab®.

Il est cependant concevable qu'aucun des traitements cités précédemment ne soit envisageable ou n'apporte un réel intérêt pour le patient. Dans ce cas l'équipe soignante doit mettre en place des soins de support.

2.7.6.2 Traitements des expansions métastatiques

Dans les cas d'évolution métastatique, il est recommandé de débiter une chimiothérapie. Dans les cas sévères et complexes, une inclusion dans des protocoles d'essais cliniques de thérapie ciblée est préconisée.

2.7.7 Résumé des traitements de première intention

Les traitements de première intention des tumeurs oropharyngées HPV induits en fonction de la classification tumorale peuvent-être résumés dans le tableau suivant (cf. tableau 14).

Classification tumorale	Traitements de première intention
Cancers oropharyngés HPV induits de stade précoce	Radiothérapie de fractionnement standard
	Résection chirurgicale
Cancers oropharyngés HPV induits de stade avancé	Radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante
	Résection chirurgicale suivie d'une radiothérapie post-opératoire avec ou sans chimiothérapie concomitante
	Chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie concomitante
Cancers oropharyngés HPV induits métastatiques ou récidivants non opérables	Radiothérapie avec chimiothérapie concomitante
	Chimiothérapie et radiothérapie séquentielles
	Chimiothérapie palliative
	Immunothérapie
	Essai thérapeutique
	Soins de support

Tableau 14 : Résumé des traitements de première intention en fonction de la classification tumorale (84).

3 Rôle du chirurgien-dentiste

3.1 Dépistage

Les chirurgiens-dentistes occupent une place importante dans le dépistage des cancers buccaux et oropharyngés. Depuis le deuxième plan cancer (2009-2013), il a été demandé à toute notre profession d'inclure un dépistage précoce des cancers de la cavité buccale lors des examens bucco-dentaires (86). Cependant, lors de l'inspection de l'ensemble de la cavité buccale, il est également possible que les chirurgiens-dentistes surveillent la partie supérieure de l'oropharynx notamment le voile du palais, la base de la langue et les amygdales.

Concernant ce dépistage précoce, l'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire (UFSBD) conseille de réaliser une recherche systématique en deux temps de lésions cancéreuses (87).

Lors de la première phase, il est demandé aux chirurgiens-dentistes de réaliser un examen exo-buccal des téguments ainsi qu'une palpation des aires ganglionnaires principales. La classification de ROBBINS délimite les aires ganglionnaires cervicales en six zones (cf. figure 11). Cependant trois d'en elles possèdent deux sous-parties (88). Nous trouvons donc les zones :

- Ia : sous-mentale
- Ib : sous-mandibulaire
- IIa : sous-angulomandibulaire
- IIb : sus et rétro-spinale
- III : jugulocarotidienne moyenne
- IV : sus-claviculaire
- Va : spinale
- Vb : cervicale transverse
- VI : préaryngée

Les cancers de l'oropharynx se drainent préférentiellement dans les aires II, III et IV (89). En cas de suspicion de cancers oropharyngés, les chirurgiens-dentistes se doivent donc de palper ces aires ganglionnaires.



Figure 11 : Dessin simplifié du cou reprenant la classification de ROBBINS (89).

La seconde phase se compose d'un examen intra-buccal minutieux. Il est recommandé aux chirurgiens-dentistes de suivre un parcours lors de l'inspection de la cavité buccale pour être sûr de n'oublier aucune zone (cf. figure 12). Dans un premier temps, ils observent les commissures labiales suivies de la face cutanée des lèvres puis de leur face muqueuse. Ensuite, ils regardent la face interne des joues. Les chirurgiens-dentistes reviennent sur la lèvre supérieure puis la lèvre inférieure versant buccal. Ils s'intéressent ensuite au palais dans sa partie osseuse puis dans sa partie molle. A ce moment-là il faut veiller à ne pas oublier d'inspecter l'ensemble du voile du palais avec la luette mais également les amygdales palatines. Ce sont les premières parties de l'oropharynx scrutées lors de leur dépistage avant d'examiner la base de la langue. En effet, la dernière étape du dépistage est la palpation et l'observation du plancher lingual mais également de l'ensemble de la langue dont sa base.

Cependant, il faut avoir conscience que ces examens présentent des limites dans le dépistage des cancers oropharyngés. En effet, les chirurgiens-dentistes ont un accès visuel uniquement sur la partie supérieure de l'oropharynx. De plus, ils peuvent être limités par la présence d'une langue volumineuse ou d'une petite ouverture buccale. Il leur devient alors difficile de discerner une lésion débutante.

1^{re} phase : l'examen exo-buccal

C'est l'inspection et l'examen des téguments et la palpation des aires ganglionnaires principales :

sous-maxillaires | jugulo-carotidiennes | sus-claviculaires

Une adénopathie s'identifie par sa localisation, sa taille, sa consistance, sa mobilité et son aspect plus ou moins douloureux.

2^e phase : l'examen intra-buccal

C'est l'inspection des muqueuses de la cavité buccale dans leur ensemble.

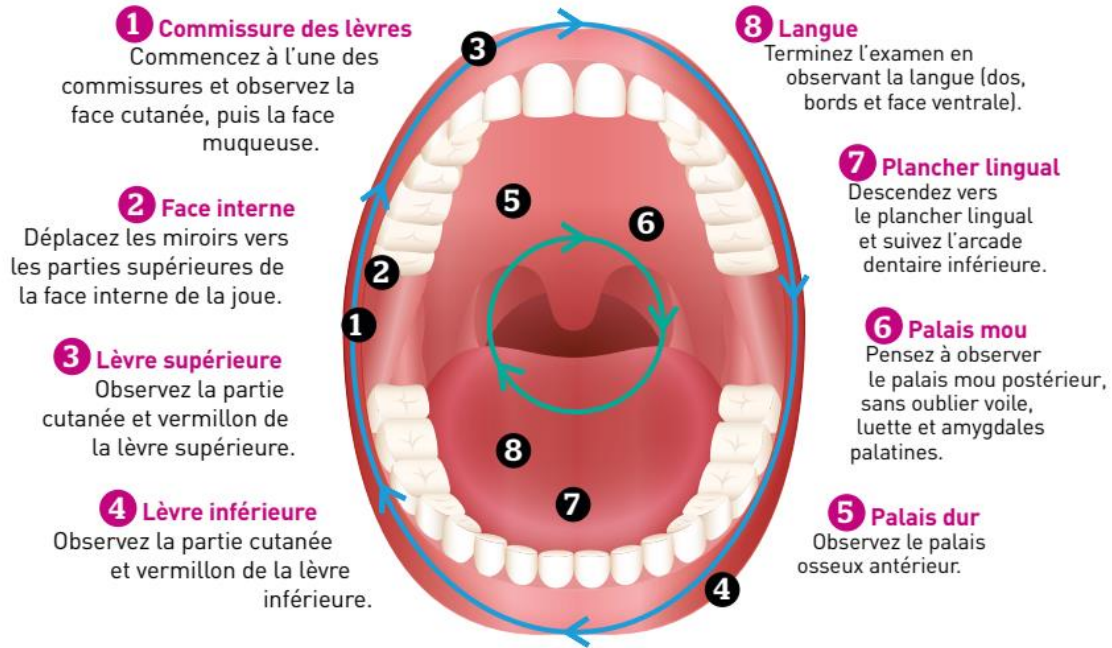


Figure 12 : Phases d'examen exo-buccal et intra-buccal pour la recherche de cancers buccaux (87).

La force de notre profession dans les dépistages de ces cancers réside dans le nombre de praticiens mais particulièrement dans le nombre de consultations réalisées annuellement. En effet, d'après l'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes (ONCD), la France comptait en décembre 2021, 43 605 chirurgiens-dentistes (spécialistes ayant un diplôme d'études spécialisées inclus) répartis sur l'ensemble du territoire (90). De plus, d'après les chiffres de l'assurance maladie l'ensemble de notre profession a réalisé au cours de l'année 2019, 13 461 714 consultations alors que la France ne comptait que 37 052 chirurgiens-dentistes cette année-là (91). Au vu de ces chiffres, nous voyons que les chirurgiens-dentistes occupent une place essentielle dans le dépistage des cancers buccaux et oropharyngés.

3.2 Prise en charge pré-thérapeutique

Dès qu'un professionnel de santé suspecte un cancer oropharyngé, le patient bénéficie d'un bilan initial comportant de nombreux examens cliniques et radiographiques. Une fois le bilan initial réalisé et le patient averti de son diagnostic, une visite chez un chirurgien-dentiste est préconisée. Cette consultation permet de dépister d'éventuels foyers infectieux avant le début de la prise en charge cancérologique. L'obtention d'une rendez-vous chez un chirurgien-dentiste peut être difficile à obtenir dans des délais courts (pour ne pas ralentir le traitement carcinologique). D'autant plus que certains patients n'ont pas de chirurgien-dentiste traitant. Pour pallier ces problèmes, certains hôpitaux peuvent permettre la réalisation de ces consultations au sein de leur service d'odontologie. Nous pouvons citer comme exemple l'Unité Fonctionnelle de Soins et Réhabilitation en Prothèses Maxillo-Faciales (SR-PMF) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes.

3.2.1 Détermination des foyers infectieux bucco-dentaires

Dans leur pratique courante, les chirurgiens-dentistes doivent distinguer les Foyers Infectieux Bucco-Dentaires (FIBD) des Situations à Risque Infectieux Potentiels (SRIP).

Le terme FIBD désigne les cas où ils distinguent des signes cliniques et/ou radiologiques de la présence d'une infection bucco-dentaire. Si ce foyer infectieux entraîne une symptomatologie, les chirurgiens-dentistes parleront de FIBD avérés. En revanche, si le foyer infectieux est asymptomatique, ils parleront de FIBD potentiels.

De plus, il leur faut déterminer, les SRIP. Cette catégorie regroupe tout ce qui peut devenir un FIBD si les conditions locales sont réunies. Ils peuvent par exemple classer comme SRIP les restaurations coronaires non étanches. La Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) a publié une recommandation de pratique clinique estimant sur une échelle allant de 0 à 10 le risque infectieux supplémentaire de multiples situations cliniques par rapport à une dent saine (annexe 4) (92) (93).

Toutes ces situations cliniques ne peuvent être mises en évidence que par la réalisation d'un examen bucco-dentaire complet et précis. Selon les recommandations actuelles émises par la SFCO, les chirurgiens-dentistes se doivent de réaliser ou d'interpréter un examen radiographique panoramique en plus de leur examen clinique (72). Il est évident qu'en cas de doute sur l'orthopantomogramme les chirurgiens-dentistes doivent effectuer des clichés radiographiques plus précis comme des rétro-alvéolaires ou même un cone-beam.

Toujours selon la SFCO, la recherche de foyers infectieux bucco-dentaires peut être demandée dans quatre situations différentes :

- prévenir l'apparition d'une infection secondaire ou stabiliser une pathologie générale chez un patient avec un état général particulier,
- rechercher le point de départ d'une infection secondaire,
- avant de débiter une thérapeutique médicale ou physique pouvant favoriser ou aggraver un processus infectieux,
- préparer le patient à une intervention chirurgicale (93).

Les visites de contrôles bucco-dentaires lors du bilan initial correspondent donc à la troisième situation.

3.2.2 Prise en charge bucco-dentaire du patient avant radiothérapie

Pour la prise en charge odontologique des patients avant irradiation, il est préconisé de réaliser le bilan bucco-dentaire le plus rapidement possible. Puis, une fois le bilan initial réalisé, les chirurgiens-dentistes doivent éliminer l'ensemble des FIBD situés dans le ou les champs d'irradiation. Cette prise en charge n'est donc pas la plus conservatrice, mais l'avulsion dentaire est le seul geste leur assurant la disparition complète du site infectieux avéré.

Ces extractions doivent avoir lieu le plus rapidement possible après le bilan initial. En effet, il est préconisé aux radiothérapeutes d'attendre la cicatrisation muqueuse des sites d'extractions avant de débiter leur traitement. Toute perte de temps entre le rendez-vous initial et les avulsions engendre un retard dans le lancement du traitement curatif et entraîne donc, une perte de chance pour le patient (93).

Si le champ d'irradiation touche une zone dentée avec une dose supérieure à 40 Gy ou si les chirurgiens-dentistes supposent que le traitement risque d'induire une augmentation du risque carieux post-thérapeutique, il leur est alors demandé de réaliser des gouttières porte gel fluoré. Nous détaillerons plus tard leur réalisation et leur utilisation.

3.2.3 Prise en charge bucco-dentaire du patient avant la chimiothérapie

Avant la mise en place d'un traitement par chimiothérapie, le bilan dentaire est également recommandé. Chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie, il est obligatoire que les chirurgiens-dentistes suppriment l'ensemble des FIBD. Comme pour la mise en place d'un traitement par radiothérapie, les extractions dentaires doivent avoir lieu le plus rapidement possible toujours dans le but de débiter le traitement anti-cancéreux le plus tôt possible.

3.2.4 Prise en charge psychologique du patient

La prise en charge pré-thérapeutique des patients n'est pas seulement technique. Une prise en charge psychologique de ces derniers est également essentielle. En effet, l'annonce d'un cancer est toujours un choc pour le patient et ses proches. D'autant plus que les traitements proposés par notre spécialité dans le cas de cancers ORL ne sont pas qualifiés de conservateur. Pour certains patients, la nécessité d'extraire une ou plusieurs de leurs dents est difficile à appréhender surtout dans un contexte émotionnel déjà compliqué.

Lors de notre activité au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes, nous avons pu remarquer que les patients présentaient deux craintes majeures : la perte fonctionnelle et la perte esthétique. L'inquiétude première des patients est la question de l'alimentation après les extractions. A cela s'ajoute une crainte esthétique. En effet, certains patients appréhendent que l'édentement soit visible. Pour les patients, l'intervention par les chirurgiens-dentistes marque le début d'une altération de l'image de soi et de la qualité de vie (94).

Les chirurgiens-dentistes se doivent donc de leur expliquer la nécessité de cet acte mais également de leur faire comprendre qu'il est réalisé pour diminuer les risques de complications, notamment celui d'ostéoradionécrose.

3.3 Prise en charge per-thérapeutique

3.3.1 Prise en charge bucco-dentaire des patients en cours de traitement par chimiothérapie

Dans ce cas, le chirurgien-dentiste doit évaluer le caractère d'urgence de l'intervention demandée. En effet, pour les situations non urgentes il doit stabiliser l'état bucco-dentaire du patient alors que pour les situations urgentes, il doit agir selon son état.

Un patient suivant une chimiothérapie peut présenter à la fois un risque infectieux et un risque hémorragique. Pour connaître la situation du patient, il faut lui prescrire un bilan biologique. Le chirurgien-dentiste pourra envisager une thérapeutique invasive d'urgence qu'après évaluation de ses résultats. Les soignants en charge du patient dont son chirurgien-dentiste doivent toujours faire en sorte que le rapport bénéfice/risque de leurs interventions soit favorable pour le patient.

3.3.1.1 Prise en charge en odontologie conservatrice des patients sous chimiothérapie

Les traitements d'odontologie conservatrice ne sont pas contre indiqués chez les patients en cours de traitement par chimiothérapie en cas d'urgences (93). Cependant, si le patient présente un risque infectieux, il faut qu'il soit couvert par une antibioprophylaxie poursuivie en antibiothérapie.

Pour rappel, l'antibioprophylaxie consiste en la prescription de 2 g d'amoxicilline une heure avant l'intervention. Une fois l'intervention terminée, les chirurgiens-dentistes prescriront au patient 1 g d'amoxicilline matin et soir durant sept jours. En cas d'allergie aux pénicillines, ils suivent le même schéma en utilisant de la clindamycine. Ils prescrivent donc 600 mg de clindamycine 1 heure avant l'intervention puis ils le prolongeront avec 600 mg matin et soir durant 7 jours.

3.3.1.2 Prise en charge chirurgicale des patients sous chimiothérapie

Avant toute intervention chirurgicale, le chirurgien-dentiste doit impérativement connaître le risque infectieux et le risque hémorragique du patient.

En cas de polynucléaires neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$, le patient est considéré à risque infectieux, l'intervention se réalise donc sous antibioprophylaxie poursuivie par une antibiothérapie (93).

La chimiothérapie agissant également sur le taux plaquettaire, le risque hémorragique ne doit pas être sous-estimé. Pour rappel, nous utilisons le terme de thrombopénie si l'hélogramme montre un taux de plaquettes inférieur à 150 g/L. Pour la pratique dentaire, une thrombopénie est qualifiée de sévère si le patient présente un taux de plaquette inférieur à 50 g/L et une thrombopénie modérée pour un taux compris entre 50 g/L et 100 g/L (95). Si le patient présente une thrombopénie sévère, les chirurgiens-dentistes doivent se mettre en relation avec son hématologue pour qu'il puisse bénéficier d'une transfusion plaquettaire. En revanche, en cas de thrombopénie modérée, les chirurgiens-dentistes mettent simplement en place les protocoles d'hémostase locale. Ainsi, à la suite de l'avulsion, ils viennent placer une éponge hémostatique au sein de l'alvéole puis réalisent une suture si possible, berge à berge, et font mordre le patient sur une compresse imbibée d'un antifibrinolytique durant une vingtaine de minute minimum. Une colle biologique peut également être utilisée et déposée par-dessus la suture.

3.3.2 Prise en charge bucco-dentaire des patients en cours de traitement par radiothérapie

Le chirurgien-dentiste ne voit que rarement les patients durant la réalisation d'un traitement par radiothérapie. En effet, il a précédemment réalisé l'assainissement de la cavité buccale du patient et procéder aux explications de techniques de maintien de l'hygiène bucco-dentaire. Cependant, en cas d'apparition d'effets indésirables bucco-dentaires précoces, il peut être amené à revoir le patient pour essayer de diminuer ses désagréments. Nous verrons dans une prochaine partie quels sont ces effets indésirables.

En cas de nécessité d'intervention par un chirurgien-dentiste, les protocoles de traitements ainsi que les précautions à mettre en place pour leurs réalisations sont identiques à ceux d'un patient en post-radiothérapie. Ils seront décrits dans une prochaine partie.

3.4 Prise en charge post-thérapeutique

3.4.1 Conséquences des traitements anti-cancéreux

3.4.1.1 Conséquences bucco-dentaires des traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux des tumeurs cervico-faciales peuvent engendrer des séquelles fonctionnelles mais également esthétiques importantes (96).

Les conséquences fonctionnelles sont les plus décrites. En effet, les interventions chirurgicales peuvent induire des troubles de la déglutition mais également de la phonation. De plus, les patients peuvent présenter une rétropulsion linguale pouvant impacter leur respiration. Il leur arrive également de développer, lors de la cicatrisation, une sclérose limitant leur ouverture buccale (66). Enfin, certaines techniques chirurgicales provoquent une communication entre la cavité orale et les fosses nasales et/ou les sinus rendant plus compliquée voire impossible l'alimentation et la phonation sans réhabilitation prothétique.

Les conséquences esthétiques vont être plus suggestives, elles sont le plus souvent dues aux cicatrices post-chirurgicales, à l'avulsion de dents du secteur antérieur et dans certains cas à des paralysies faciales.

3.4.1.2 Conséquences bucco-dentaire de la radiothérapie

Le traitement par radiothérapie cervico-faciale induit des effets indésirables. Ils peuvent apparaître précocement ou tardivement mais également être temporaires ou permanents. Les conséquences bucco-dentaires s'observent pour une irradiation supérieure ou égale à 30 Gy (95). Les chirurgiens-dentistes se doivent de connaître ces effets indésirables pour prévenir et accompagner le patient lors de leurs manifestations mais aussi de limiter leurs conséquences.

3.4.1.2.1 Effets indésirables bucco-dentaires aigus

Ils ont généralement lieu dans les trois mois post-traitement car ils affectent principalement les tissus à renouvellement rapide.

3.4.1.2.1.1 Mucite orale radio-induite

Le terme de stomatite est utilisé pour qualifier plus spécifiquement les mucites orales. La stomatite se caractérise donc par une inflammation de la muqueuse recouvrant la cavité orale pouvant aller jusqu'à l'ulcération (97).

Les premières mucites peuvent apparaître dès 15 Gy d'irradiation et peuvent persister jusqu'à un mois après la fin de la radiothérapie. Lors de leur installation elles se présentent sous forme de lésions érythémateuses puis elles prennent la forme d'une leucoplasie très douloureuse pouvant s'ulcérer ou devenir le siège d'une surinfection, par exemple fongique (97).

Différentes classifications des mucites orales et oropharyngées cohabitent. Nous pouvons citer la troisième version des Critères Communs de Toxicité (CTC) publiée en 2006 par le National Cancer Institute (NCI). Dans cette classification, les mucites sont cliniquement hiérarchisées du grade 1 au grade 4 (98). Cependant, dans la cinquième classification éditée en 2017 le NCI a opté pour une classification plus fonctionnelle en gardant une évaluation en quatre grades (99) (cf. tableau 15).

Grade	NCI-CTC V3	NCI-CTC V5
1	Erythème de la muqueuse	Asymptomatiques ou légers symptômes
2	Ulcération isolée pseudo-membraneuse	Douleurs modérées et/ou présence d'ulcérations sans interférences avec la prise orale
3	Ulcération confluyente, Pseudo-membraneuse, Hémorragique au contact	Douleurs importantes interférant avec la prise orale
4	Nécrose, Hémorragie spontanée	Pronostic vital engagé

Tableau 15 : Classifications des mucites oropharyngées publiées par le National Cancer Institute (98) (99).

Les stomatites compliquent fortement l'alimentation du patient en rendant cette dernière très douloureuse. De plus, si elles deviennent trop invalidantes, elles peuvent conduire à une diminution ou un espacement des doses de traitement ce qui entraîne une perte de chance non négligeable pour le patient.

3.4.1.2.1.2 Hyposialie

A partir de 20 Gy, l'irradiation des glandes salivaires va induire une modification des acini provoquant une diminution de la production de salive (95). Le patient peut récupérer une partie de sa fonction salivaire avec le temps.

Pour rappel, la salive joue de nombreux rôles au niveau de la sphère orale. Sa première action est un rôle de protection des muqueuses mais également des surfaces dentaires. En effet, son pH basique, permet de limiter la déminéralisation dentaire et donc de lutter contre l'apparition de pathologies carieuses. C'est sa lubrification qui permet la protection des muqueuses tout en permettant la diffusion des arômes sur les papilles gustatives. De plus, grâce à l'ensemble des enzymes la composant, elle représente la seconde étape de la digestion ayant lieu juste après la mastication. Enfin, elle entre également en jeu dans la perception du goût. Une diminution de sa production aura donc un effet sur l'ensemble de ces fonctions.

3.4.1.2.1.3 Dysgueusie

Elle apparaît souvent dans les premiers mois suivant l'irradiation. Elle est engendrée par une atteinte des bourgeons du goût mais également à la suite de l'atteinte des glandes salivaires.

3.4.1.2.2 Effets indésirables bucco-dentaires tardifs

Leurs effets sont visibles plus de trois mois après la fin des traitements. Le renouvellement des tissus mis en cause est beaucoup plus lent.

3.4.1.2.2.1 Xérostomie et hyposialie

Après la fin des traitements par radiothérapie cervico-faciale, les patients décrivent généralement une sécheresse de la muqueuse buccale (100). Il faut dissocier la xérostomie, qui est un phénomène subjectif désignant la sensation de bouche sèche, de l'hyposialie qui est une diminution objective de la production de salive, pouvant aller jusqu'à l'asialie.

3.4.1.2.2.2 Dysphagie

Les patients peuvent également présenter une dysphagie qui est principalement engendrée par les douleurs ressenties (100).

3.4.1.2.2.3 Trismus

Le trismus est le terme utilisé pour décrire une limitation d'ouverture buccale. La radiothérapie peut entraîner la formation de tissu cicatriciel au sein des muscles masticateurs limitant leurs capacités de contractions. Il peut rendre l'alimentation du patient difficile et complique son hygiène bucco-dentaire. Le trismus radio-induit peut s'aggraver jusqu'à six mois après la fin du traitement (96).

3.4.1.2.2.4 Caries post-radiques

Notamment due à la diminution de la production salivaire, les caries post-radiques sont typiques et reconnaissables. Ce sont des caries dentaires d'apparition rapide, pouvant toucher toutes les dents et préférentiellement localisées au niveau du collet (cf. figure 13 et 14).



Figure 13 : Photographie de lésions carieuses serpigneuses secteur 1 chez un patient traité par radiothérapie cervico-faciale pour un cancer épidermoïde de la base de la langue suivi au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes.



Figure 14 : Photographie du traitement des lésions carieuses serpigneuses secteur 2 du patient précédent à l'aide d'un ciment verre ionomère (Unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes).

L'atteinte des collets peut être telle que les dents finissent par se fracturer spontanément (cf. figure 15). Leur apparition débute quatre à six mois après la fin des traitements (96). C'est pour lutter contre le développement de ces types de lésions carieuses que les patients ayant reçu une irradiation cervico-faciale supérieure à 40 Gy sont traités par fluoroprophylaxie à vie.



Figure 15 : Photographies de fractures dentaires spontanées juxta-gingivales après évolution terminale de lésions carieuses serpigineuses chez un patient traité par pharyngo-laryngectomie et radiothérapie cervico-faciale pour un cancer épidermoïde du larynx n'ayant pas été averti selon ses dires, de la nécessité d'une fluoroprophyllaxie quotidienne suivi au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes.

3.4.1.2.2.5 Conséquences osseuses

Le traitement par radiothérapie induit de nombreux effets sur le tissu osseux qui entraînent des conséquences très invalidantes pour le patient. En effet, le tissu osseux touchés par ce traitement médical souffrent d'une augmentation de l'action ostéoclastique et ostéocytaire mais surtout d'une apoptose radio-induite des ostéoblastes (95). La vascularisation du tissu osseux s'en trouve aussi modifiée limitant les apports vasculaires au sein de ce tissu. Or, c'est le sang qui amène les nutriments nécessaires à la production osseuse. En plus des nutriments, le sang transporte des cellules immunitaires. Un moindre apport vasculaire diminue donc les capacités de défense et de régénération du tissu osseux.

L'os irradié peut présenter des séquelles importantes avec une diminution du nombre de cellules en son sein mais également une grande diminution des apports nécessaires à l'action, à la protection et au développement des cellules restantes. Le principal risque d'une irradiation du maxillaire et de la mandibule est l'apparition d'une OstéoRadioNécrose (ORN). Elle peut être provoquée ou spontanée, précoce ou tardive (95). L'ORN peut être spontanée dans les cas d'exposition supérieure à 60 Gy. Cependant dès 40 Gy elle peut être provoquée aussi bien par un acte chirurgical que par une infection (95) (96). A noter qu'une prothèse dentaire mal adaptée engendrant des blessures de la muqueuse buccale peut induire une ORN. D'après CHANG et coll., 8,9 % des patients traités par radiothérapie risquent de développer une ORN (101).

La découverte de cette pathologie est souvent fortuite mais peut faire suite à une plainte douloureuse du patient accompagnée ou non de signes infectieux. L'ORN résulte des modifications structurales de l'os irradié : hypocellularité, hypoxie et hypovascularisation (102).

Cliniquement, les chirurgiens-dentistes peuvent donc observer : une exposition de taille variable d'os irradié accompagnée ou non d'une fracture osseuse spontanée et/ou d'atteintes dentaires, nerveuses mais aussi orocutanées (102). Radiologiquement, ils détectent une lyse osseuse mal limitée (96). Préférentiellement, l'ORN touche l'os mandibulaire dans 95 % des cas (103).

Afin de faciliter la prise en charge des patients atteints d'ORN, LYONS et coll. proposent en 2014 une nouvelle classification en 4 stades (102) (cf. tableau 16). En fonction de chaque stade, les auteurs préconisent une prise en charge thérapeutique. Le traitement médical utilisé correspond au protocole PENTOCLO. Des antibiotiques peuvent être prescrits sans qu'ils ne spécifient quelle famille ni sur quelle durée. Les autres traitements consistent en un débridement ou une exérèse avec reconstruction (102).

Stade	Description	Traitement
1	< 2.5 cm d'os affecté ou exposé Asymptomatique	Traitement médical uniquement
2	> 2.5 cm d'os affecté ou exposé Asymptomatique mais inclus cependant les fractures pathologiques, atteintes dentaires et/ou nerveuses	Traitement médical unique sauf si risque de septicémie d'origine dentaire ou présence d'un os nécrotique
3	> 2.5 cm d'os affecté ou exposé Symptomatique malgré le traitement médical	Débridement d'un os nécrotique et lambeau pédiculé local
4	> 2.5cm d'os affecté ou exposé Atteinte orocutané (par exemple une fistule) et/ou du nerf dentaire inférieur	Reconstruction avec lambeau libre si l'état général du patient le permet

Tableau 16 : Classification des ostéoradionécroses et traitements proposés par LYONS et coll. (102).

3.4.1.3 Conséquences bucco-dentaires de la chimiothérapie

Généralement, les effets secondaires liés à la chimiothérapie sont provisoires. Ils disparaissent le plus souvent au bout de quelques mois après l'arrêt du traitement (95). Cependant, ce traitement entraîne des effets systémiques variés et peut engendrer des conséquences bucco-dentaires multiples.

3.4.1.3.1 Atteintes muqueuses

Comme pour la radiothérapie, la chimiothérapie peut induire des mucites. D'un point de vue clinique, ces mucites chimio-induites se présentent comme les stomatites radio-induites. Initialement elles prennent un aspect érythémateux douloureux puis s'ulcèrent. Cette ulcération peut par la suite s'agrandir ou se surinfecter (97).

En raison de l'anémie induite par la chimiothérapie, les muqueuses peuvent également s'atrophier ou perdre leur teinte rosée pour s'éclaircir. Une éventuelle thrombopénie se traduira par des saignements spontanés à type notamment de gingivorragie. Enfin, la neutropénie pourra se manifester par une ulcération.

3.4.1.3.2 Risque infectieux

Le risque infectieux est une traduction directe de l'action hématologique des molécules de chimiothérapie. En effet, ce traitement entraîne une leucopénie et une neutropénie favorisant fortement les risques d'infections. De plus, comme vu précédemment, la muqueuse buccale peut présenter des atteintes allant jusqu'à l'ulcération majorant le risque infectieux.

Le risque d'apparition d'une stomatite, tout comme le réveil de FIBD sont donc à surveiller. De plus, la cavité buccale peut subir des atteintes virales notamment par les virus de la famille des herpes virus. Enfin, les patients peuvent aussi présenter des infections fongiques (95).

3.4.1.3.3 Risque hémorragique

Comme évoqué précédemment, certains patients décrivent une gingivorragie qui peut être spontanée ou provoquée. Ce saignement des gencives est en grande partie induit par leur thrombopénie. Pour limiter les risques de parodontopathie majorant encore plus ces symptômes, il faut que le patient présente une hygiène bucco-dentaire la plus stricte possible (95).

3.4.1.3.4 Hyposialie et dysgueusie

Certains patients peuvent se plaindre de modification de leurs perceptions sensorielles, notamment le goût à la suite d'une altération de leurs papilles gustatives. Cependant, la chimiothérapie peut aussi induire une hyposialie. Comme évoqué précédemment, la salive joue un rôle dans les perceptions gustatives. Une dysgueusie peut donc être provoquée par une atteinte salivaire. A la différence de celles induites par la radiothérapie, les atteintes salivaires provoquées par la chimiothérapie sont réversibles après la fin du traitement.

3.4.2 Prise en charge bucco-dentaire

3.4.2.1 Préventions des risques infectieux bucco-dentaires

Pour rappel, avant la mise en place du traitement anticancéreux, le patient a eu une visite chez son chirurgien-dentiste traitant ou au sein d'une unité spécialisée rattachée à un centre hospitalier. Cette visite permet de déterminer et d'éradiquer les foyers infectieux bucco-dentaires. Avant la mise en place de ces traitements, le patient doit se présenter avec une cavité buccale assainie. Il est impératif durant cette consultation de bien faire un rappel sur les règles de base de l'hygiène buccale mais aussi de faire comprendre au patient qu'il deviendra plus sensible au développement de certaines infections bucco-dentaires.

3.4.2.1.1 Gouttières porte gel fluoré

Si le champ d'irradiation touche une zone dentée avec une dose supérieure à 40 Gy ou si les intervenants supposent que le traitement risque d'induire une augmentation du risque carieux post-thérapeutique, il est demandé aux chirurgiens-dentistes de réaliser des gouttières de fluoration. Elles permettent de prévenir l'apparition de lésions carieuses chez les patients dentés. La fluoroprophylaxie commence en général dans le mois suivant la fin du traitement par radiothérapie. Cependant, si les gouttières porte gel fluoré sont mises trop précocement, leur utilisation peut engendrer des brûlures dont les patients doivent être avertis. S'ils rapportent ce genre de symptôme à leur dentiste, il est alors préférable de suspendre temporairement ce traitement préventif plutôt que de perdre définitivement l'adhésion du patient.

Les chirurgiens-dentistes doivent réaliser une empreinte maxillaire et mandibulaire pour permettre aux prothésistes de reproduire les arcades dentaires du patient en plâtre. Il faut bien veiller à annoncer au prothésiste dentaire les dents qui seront avulsées pour que la gouttière soit la plus adaptée possible au patient. Puis, il réalise les gouttières à l'aide d'un matériau thermoformé d'une épaisseur de 2mm comme l'Erkoflex®. Enfin, le patient essaie ses gouttières porte gel fluoré au fauteuil pour que les chirurgiens-dentistes puissent contrôler qu'elles lui sont adaptées et qu'il arrive à les insérer correctement (cf. figure 16).

L'utilisation des gouttières de fluoration est simple, le patient place un gel d'une concentration de fluor élevée au sein de la gouttière tel que le FLUOGEL 2000® ou le FLUOCARIL BI FLUORE 2000® (104). Ensuite, il les place en bouche durant cinq minutes par jour à vie après le brossage (67). Il faut veiller à ce que le gel ne fuse pas sur les gencives pour ne pas les irriter (97). Une fois le délai terminé, il retire ses gouttières de fluoration, les rince à l'eau claire et les laisse sécher. Une fois totalement sèches, il doit les replacer sur leurs modèles en plâtre pour prévenir leurs déformations.



Figure 16 : Photographie d'un essai de gouttières porte gel fluoré chez un patient traité par pelviglossectomie et radiothérapie adjuvante pour un cancer épidermoïde du bord gauche de la langue réalisée au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes.

3.4.2.1.2 Hygiène bucco-dentaire personnalisée

Dans les cas où le patient présente un trismus, que ce soit à cause d'une séquelle de chirurgie ou de radiothérapie, l'hygiène bucco-dentaire peut être compliquée. Les chirurgiens-dentistes doivent alors trouver et expliquer au patient la solution idéale pour garder la meilleure hygiène bucco-dentaire possible. Cela peut passer par l'utilisation de brosse à dents pour enfant ou à petite tête ou par la réalisation de soins de bouche (brossage à l'aide d'éponges ou de compresses humides ...).

Enfin, en cas de présence de mucites gênant la réalisation des gestes d'hygiène, certains conseils peuvent être fournis aux patients. Cela peut par exemple passer par l'utilisation d'une brosse à dents chirurgicale avec un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additif (97). Si nécessaire, les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire un bain de bouche avec du bicarbonate de sodium 1,4 % avec ou sans ajout d'un antalgique et antifongique local (95).

3.4.2.2 Prise en charge en odontologie conservatrice

La réalisation d'un traitement d'odontologie conservatrice sur une ou plusieurs dents en dehors du champ d'irradiation ne nécessite pas la réalisation d'un protocole particulier. En revanche, même si l'ensemble de ces soins peuvent être envisagés dans le champ d'irradiation, les chirurgiens-dentistes doivent prendre quelques précautions.

Tout d'abord, les anesthésies intra-septales et intra-ligamentaires sont contre-indiquées. De plus, l'utilisation d'anesthésie avec vasoconstricteurs doit être évitée mais peut être utilisée de manière raisonnée (105).

Concernant les traitements endodontiques, ils doivent être réalisés sous antibioprophylaxie, de préférence en un seul acte sans dépassement. En revanche, la chirurgie endodontique est contre-indiquée vu qu'elle induit une exposition et une atteinte osseuse pouvant accentuer et même provoquer une ostéoradionécrose (105).

Enfin, pour la restauration des lésions carieuses, il est préconisé d'utiliser des amalgames ou de préférence, des Ciments Verres Ionomères (106). En effet, les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie cervico-faciale sont à risque carieux élevé et l'utilisation de l'un de ces deux matériaux permet de limiter le risque de récurrence carieuse.

3.4.2.3 Prise en charge chirurgicale

3.4.2.3.1 Prise en charge chirurgicale des patients avec antécédent de chimiothérapie

D'après les recommandations de la SFCO sur la prise en charge des FIBD, après un traitement par chimiothérapie, « il n'y a pas lieu d'adopter, vis-à-vis de la recherche de FIBD, une attitude différente de celle proposée à un patient sain » (93).

3.4.2.3.2 Prise en charge chirurgicale des patients avec antécédent de radiothérapie

Avant la réalisation d'une chirurgie bucco-dentaire, il faut garder à l'esprit que le risque majeur sera le développement d'une ORN (93). Pour diminuer au mieux ce risque, il faut que le praticien soit le plus informé possible sur la situation clinique de son patient. Pour cela, il doit se procurer les informations sur les doses reçues mais également la localisation des différents champs d'irradiation. Pour rappel, en dessous de 30 Gy, les patients ne présentent pas de risques accrus. En cas de risque d'ostéoradionécrose, ils doivent prendre une antibioprophylaxie au moins une heure avant l'intervention et la poursuivre par une antibiothérapie jusqu'à l'obtention de la cicatrisation muqueuse (93). Cela sous-entend que le praticien revoit le patient quinze jours après l'opération pour déterminer si la cicatrisation muqueuse est atteinte ou s'il doit prolonger son antibiothérapie.

3.4.2.4 Réhabilitation prothétique

3.4.2.4.1 Généralités

La Prothèse Maxillo-Faciale (PMF) réunit l'ensemble des connaissances et techniques de reconstruction prothétique des pertes de substances acquises ou congénitales du massif facial. Il existe trois types de prothèses maxillo-faciales. Nous retrouvons ainsi celles permettant les reconstitutions extra-orales portant le nom d'épithèses, les prothèses endo-orales et les prothèses à étages constituées de l'assemblage des deux précédentes. La PMF est une discipline odontologique très ancienne ayant pris son essor après la seconde guerre mondiale. Pour ce travail, nous ne parlerons que des prothèses maxillo-faciales endo-orales amovibles comblant des pertes de substances acquises à la suite d'une prise en charge oncologique.

Dans le cadre de patients présentant une communication bucco-nasale et ou bucco-sinusienne, l'examen initial est le même que pour une prothèse conventionnelle et les étapes de réalisation sont sensiblement identiques. Alors qu'une prothèse conventionnelle se base sur la triade d'HOUSSET, pour les prothèses maxillo-faciales dites obturatrices, les chirurgiens-dentistes recherchent une tétrade prothétique. Cette dernière se compose des besoins de rétention, stabilisation et sustentation de la triade d'HOUSSET auxquels s'ajoute le besoin d'étanchéité des pertes de substances (94) (cf. figures 17 et 18). En revanche, pour les patients ne présentant aucune des communications citées précédemment, les chirurgiens-dentistes réalisent des prothèses dites conventionnelles



Figure 17 : Photographie d'une communication bucco-nasale chez une patiente suivie au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes après traitement par chirurgie et radiothérapie d'un cancer épidermoïde de la jonction vélo-palatine gauche.



Figure 18 : Photographie prise au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes de la patiente précédente illustrant l'étanchéité de sa prothèse maxillo-faciale obturatrice.

L'autre particularité de cette discipline est qu'il faut limiter les appuis muqueux sur les zones opérées ou reconstruites et, par conséquent augmenter les appuis en zone saine. Il est intéressant de notifier que pour les patients n'ayant pas de pertes de substances acquises, nous mettons en place un traitement prothétique conventionnel. Cependant, nous nous adapterons à leurs antécédents médicaux notamment lors du choix des matériaux d'empreinte.

Enfin, la PMF est également intéressante d'un point de vue des sciences sociales. Le patient attend de la part des chirurgiens-dentistes de retrouver une vie sociale normale par une réhabilitation fonctionnelle et esthétique. Il est important de se rappeler que chaque patient est impacté différemment par son vécu. L'impact psychologique de leur maladie et de leur traitement n'est pas forcément proportionnel à la perte de substance. Nous devons réellement accompagner et aider le patient dans cette phase de réappropriation de son corps. D'après VIGARIOS et coll., la réalisation d'une prothèse n'est pas qu'un simple acte médical. C'est un processus d'hybridation entre le corps humain et un corps étranger. Cette « fusion » permet de compenser une défaillance et d'améliorer la perception que le patient a de son propre corps (94).

3.4.2.4.2 Prothèses obturatrices immédiates

Dans les cas de communication entre la bouche, les fosses nasales et/ou les sinus, les chirurgiens-dentistes peuvent être amenés à réaliser une prothèse obturatrice immédiate (cf. figure 17). Elle sert de guide à la cicatrisation mais surtout, elle permet une étanchéité. Cependant, comme toutes les prothèses immédiates, elle devra être rebasée durant la cicatrisation (94).

Pour permettre la création de cette prothèse, les chirurgiens-dentistes réalisent une empreinte primaire à l'alginat pour recevoir un modèle d'étude en plâtre. Il faudra ensuite qu'ils se mettent en relation avec les chirurgiens pour qu'ils tracent sur le modèle en plâtre les limites de résection. Les chirurgiens-dentistes préciseront également à leur prothésiste les dents qui seront avulsées. Enfin, ils lui demanderont la réalisation de la prothèse obturatrice immédiate à l'aide des informations précédemment fournies.

La réalisation de ces prothèses a de nombreux avantages comme permettre l'étanchéité entre la cavité buccale, les cavités nasales et ou sinusiennes rendant l'alimentation orale de nouveau possible. Elles servent aussi de guide à la cicatrisation ou de maintien de greffon (94).

3.4.2.4.3 Prothèses obturatrices d'usage

Sa réalisation débute après l'obtention de la cicatrisation. Les obturateurs peuvent être souples ou rigides. Les souples peuvent exploiter au mieux les zones de contre-dépouille de la perte de substance et s'insèrent plus facilement en cas de limitation d'ouverture buccale. En revanche, les obturateurs rigides sont le plus souvent utilisés pour combler de petites pertes de substance et possèdent une durée de vie plus longue. Leur réalisation demande cependant une ouverture buccale suffisante. Ces obturateurs peuvent également être rebasés, ce qui représente un avantage face aux obturateurs souples (94).

La réalisation de ces prothèses comporte plus de difficulté que chez un patient lambda. En effet, les chirurgiens-dentistes doivent s'adapter aux conditions opératoires. Les patients présentent souvent un trismus pouvant rendre difficile la prise d'empreinte. La salive est également modifiée et les muqueuses buccales sont plus fragiles et plus sensibles (94).

À la suite de toutes ces complications, nous comprenons plus aisément que la création d'une prothèse maxillo-faciale nécessite le plus souvent plusieurs empreintes permettant d'enregistrer au mieux la situation buccale du patient.

3.4.2.4.4 Prothèses implanto-portées

Actuellement, un antécédent de radiothérapie de la sphère oro-faciale représente une contre-indication locale absolue à la réalisation d'implants dentaires dans la zone irradiée (95). Cependant, certaines équipes travaillent sur cette contre-indication. L'objectif serait qu'elle devienne une contre-indication relative en mettant en place un protocole de prise en charge hospitalière.

La réhabilitation implantaire peut présenter un réel avantage pour les patients avec des antécédents de cancers ORL. L'action 25.5 du second plan cancer avait même pour objectif de « permettre la prise en charge des implants support de prothèses dentaires et maxillo-faciales dans la réhabilitation prothétique des patients traités pour des cancers de la cavité buccale, des maxillaires ou des tissus attenants » (86).

En effet, les implants dentaires peuvent permettre la mise en œuvre d'une solution prothétique amovible implanto-portée. Ces restaurations prothétiques ont une rétention et une stabilité supérieure à celles des prothèses muco-portées. Cela augmente le confort du patient. Une possibilité d'implantation chez les patients avec des antécédents de radiothérapie cervico-faciale pourrait dans certains cas apporter un bénéfice non négligeable. D'après une méta-analyse de 2014 reprenant 6 études de 2007 à 2013, quatre études ne montrent aucune différence significative entre les patients avec ou sans irradiation cervico-faciale. Une, montre un taux d'échec supérieur chez les patients irradiés, tandis que la dernière met en évidence une diminution de survie à la suite de retrait implantaire à cause de tumeur récurrente (107).

3.4.2.4.5 Matériaux

3.4.2.4.5.1 Matériaux à empreintes

Pour les empreintes primaires, il est préférable d'utiliser des matériaux élastiques. Les hydrocolloïdes irréversibles sont donc à privilégier.

Pour les empreintes secondaires, les pâtes à oxyde de zinc eugénol sont totalement contre-indiquées car elles possèdent un risque d'adhésion aux muqueuses du patient à cause de l'asialie. Les matériaux préconisés pour la réalisation des empreintes secondaires en PMF sont donc les polyéthers (comme la Permadyne®) ou les polysulfures (comme le Permlastic®) car ils ont pour particularité d'être utilisables chez des patients avec une bouche sèche sans aggraver les muqueuses (94). Le marginage peut être réalisé à l'aide d'une pâtes thermoplastiques (comme la pâte de Kerr®).

3.4.2.4.5.2 Matériaux prothétiques

Les matériaux utilisés sont les mêmes qu'en prothèse conventionnelle. Les prothèses résines sont en méthacrylate de méthyle et les châssis métalliques en cobalt-chrome. Les obturateurs souples sont réalisés en silicone par technique de cire perdue (94).

3.4.2.4.6 Perspective en prothèses maxillo-faciales

Actuellement, ce sont les systèmes de Conceptions et de Fabrications Assistées par Ordinateur (CFAO) qui présentent le plus de perspectives en PMF. Le premier avantage de la CFAO est la réalisation d'empreintes optiques qui sont moins anxiogènes que les empreintes traditionnelles. Le second serait de permettre un croisement avec les différents scanners passés par le patient. Cela permettrait aux chirurgiens-dentistes de réaliser des obturateurs plus étanches en regard des pertes de substances. Enfin, le dernier avantage serait un stockage des données, permettant ainsi aux chirurgiens-dentistes de refaire plus rapidement les prothèses en cas de besoin (94).

3.4.3 Surveillance par les chirurgiens-dentistes

Si le patient a une irradiation supérieure à 30 Gy, la société française de chirurgie-ORALE recommande un suivi tous les quatre à six mois (93). Lors de ce suivi, les chirurgiens-dentistes doivent évaluer l'hygiène bucco-dentaire des patients mais surtout rechercher des FIBD ou des SRIP.

Les chirurgiens-dentistes se doivent également de rechercher tous les signes de récurrences cancéreuses. Ils réalisent donc un interrogatoire clinique complet, une inspection bucco-dentaire de l'ensemble de la cavité buccale ainsi que du voile du palais, de la base de la langue et des amygdales. Ils peuvent également palper les aires ganglionnaires d'intérêt.

3.5 Rôles potentiels des chirurgiens-dentistes

3.5.1 Prévention

Dans l'une de ses parutions, l'UFSBD pointe du doigt le fait que les chirurgiens-dentistes devraient plus systématiquement informer leurs patients sur les risques des papillomavirus humains et sur leur vaccin (87). En effet, selon eux les chirurgiens-dentistes se doivent d'en parler à leurs patients et à leurs parents dans le but de les sensibiliser. Cela pourrait les conduire à consulter un autre professionnel de santé comme leur médecin traitant pour avoir plus d'informations et peut être franchir le pas de la vaccination.

Pour rappel, le schéma vaccinal contre le papillomavirus humain du Gardasil9® se compose de deux injections espacées de six mois chez les enfants de 11 à 14 ans. En France, depuis le 1 janvier 2021, la vaccination a été étendue aux jeunes garçons (108). Un rattrapage peut avoir lieu chez les jeunes hommes et les jeunes femmes entre 15 et 19 ans (109) (cf. tableau 17). En revanche, en cas de rattrapage, le schéma vaccinal est modifié et doit se composer de trois injections. Les deux premières sont espacées de deux mois tandis que la troisième est espacée de six mois (110).

Population vaccinale	Nombre d'injection	Schéma d'administration
Filles et garçons entre 11 et 14 ans révolus	2	0 -> 6 à 13 mois
Filles et garçons entre 15 et 19 ans révolus	3	0 -> 2 mois -> 6 mois
Hommes ayant des relations homosexuelles non vaccinés précédemment jusqu'à 26 ans révolus	3	0 -> 2 mois -> 6 mois

Tableau 17 : Schéma vaccinal du Gardasil9® (111).

En France, le second vaccin contre les papillomavirus possédant une autorisation de mise sur le marché est le Cervarix®. Cependant, ce vaccin protège contre moins de souches de papillomavirus humains, il tend donc à être remplacé par le Gardasil9®. En effet, le Cervarix® immunise seulement contre le HPV16 et le HPV 18 alors que le Gardasil9® protège contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. La seule indication restante du Cervarix® est de compléter le schéma vaccinal des jeunes filles ayant reçu ce vaccin en première injection vu que les deux vaccins ne sont pas interchangeables (111). Son schéma complet se compose de deux doses espacées de six mois chez les filles de 11 à 14 ans et de trois doses administrées à zéro, un et six mois pour celles âgées de 15 à 19 ans (cf. tableau 18).

Population vaccinale	Nombre d'injection	Schéma d'administration
Filles entre 11 et 14 ans révolus	2	0 -> 6 mois
Filles entre 15 et 19 ans révolus	3	0 -> 1 mois -> 6mois

Tableau 18 : Schéma vaccinal du Cervarix® (111).

Or, du fait de la généralisation du programme M'T dents, les patients âgés de 3 à 24 ans sont invités à se rendre chez leur chirurgien-dentiste pour un examen bucco-dentaire. Les chirurgiens-dentistes sont donc amenés à rencontrer de nombreux patients âgés de 9 à 24 ans. Ainsi, une mise en place systématique d'une discussion autour des papillomavirus humains et de leurs vaccins pourrait avoir un impact non négligeable. En effet, dès le rendez-vous des 9 ans ils peuvent l'évoquer avec les parents. A celui des 12 ans demander s'il a été réalisé. En cas de non-réalisation, ils peuvent rechercher les freins évoqués par le patient et sa famille. Pour les patients non vaccinés de 15 et 19 ans, ils peuvent les resensibiliser ainsi que leur entourage mais également expliquer que le protocole de rattrapage peut encore être mis en place. Enfin, les chirurgiens-dentistes peuvent de nouveau demander le statut vaccinal de leurs patients lors des consultations des 21 et 24 ans pour mettre à jour leur dossier médical. En effet, un patient n'ayant pas réalisé son cycle vaccinal sera à considérer par la suite plus à risque de développer un cancer oropharyngé HPV induit qu'un patient ayant un schéma vaccinal complet.

3.5.2 Dépistage

Contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe pour le moment aucun test de dépistage précoce homologué pour les cancers oropharyngés HPV induits (41). En effet, le statut HPV positif ou négatif est déterminé après prélèvement puis une étude immunohistochimie. Ainsi, il faut obligatoirement la présence d'une lésion tumorale identifiée.

Une étude publiée en 2020 présente la détection précoce d'une tumeur amygdalienne gauche HPV induite grâce à l'analyse de plusieurs rinçages buccaux espacés sur trente-six mois (112). Six cent soixante-cinq personnes ont accepté de rejoindre cette étude et de réaliser des rinçages buccaux avec deux volumes de 10 mL de solution saline à 0,9 % durant une à deux minutes puis expectoration des rinçages dans un tube. La charge virale de papillomavirus humains des échantillons est ensuite étudiée par des tests PCR. Chez un patient, la charge virale des prélèvements était fortement en hausse passant de 3,43 à 1 281, 69 copies / 50 ng. Il s'est avéré après étude immunohistochimique qu'il présentait une tumeur amygdalienne gauche HPV induit (112). Deux semaines après la réalisation d'une amygdalectomie bilatérale, le patient a refait un rinçage buccal et la charge virale HPV 16 est devenue indétectable. Cette étude a donc permis de mettre en évidence une lésion cancéreuse HPV induite de l'amygdale gauche. Cependant, il faudra réaliser de nouvelles recherches pour étudier la spécificité et la sensibilité de cette méthode de dépistage.

Si ce test de dépistage devient homologué en France, il sera intéressant de voir si notre profession aura l'autorisation de prescrire cet examen. Avec l'évolution de l'incidence des cancers oropharyngés HPV induits, nous pouvons également imaginer une mise en place future d'un programme national de dépistage de ces cancers au même titre que pour les cancers du col de l'utérus. Nous pouvons supposer que la réalisation de ce programme de dépistage pourrait se faire en partie au sein des cabinets dentaires afin de faciliter le maillage territorial.

3.5.3 Autorisation de vaccination des chirurgiens-dentistes contre le papillomavirus

3.5.3.1 Situation actuelle

La vaccination des garçons comme des filles pourrait apporter un réel bénéfice pour prévenir les cancers oropharyngés HPV induits. En effet, le papillomavirus humain de type 16 serait responsable de 80 à 90 % de ces cancers (113). Or, les deux vaccins contre les papillomavirus humains autorisés en France, le Gardasil9® et le Cervarix®, engendrent une protection contre cette souche. Selon la haute autorité de santé, en 2018, 28 % des jeunes filles avaient reçu une dose de vaccin contre le papillomavirus et seulement 24 % d'entre elles présentaient un schéma vaccinal complet (114). Nous sommes loin des 60 % de couverture vaccinale fixés par le plan cancer 2014-2019 (69). Il est également important de noter que la France est en retard sur la mise en place de cette couverture par rapport à d'autres pays d'Europe comme la Suède, le Royaume-Uni et le Portugal qui présentent un taux d'au moins 80 % de jeunes filles vaccinées (42). Même si nous sommes encore loin des objectifs fixés pour la période de 2014-2019, la France se veut plus ambitieuse et souhaite rejoindre les « bons élèves ». Dans sa stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030, notre pays s'est fixé d'atteindre une couverture vaccinale contre les papillomavirus humains de 80 %, jeunes garçons inclus (115).

Actuellement en France, seuls les médecins et dans certains cas les sage-femmes et les pharmaciens sont autorisés à prescrire un vaccin (116). L'administration des vaccins peut quant à elle être réalisée par un médecin, une sage-femme ou un infirmier. A noter que les pharmaciens peuvent prescrire et administrer le vaccin antigrippal dans leur officine, mais uniquement dans le cadre de la grippe saisonnière et sous certaines recommandations (117).

3.5.3.2 Autorisation temporaire de vaccination

Cependant, face au manque de personnel soignant pour la prescription mais également l'administration de vaccin durant la pandémie de Syndrome Respiratoire Aigu Sèvre due à un CoronaVirus (SARS-CoV-2), plus communément dénommée la COVID-19 pour COroNaVirus Disease appeared in 2019, la France comme de nombreux autres pays a dû s'adapter. Pour pallier ce manque de prescripteurs et de vaccinateurs, plusieurs pays comme la France, le Canada ou encore les Etats-Unis ont décidé d'élargir leurs autorisations de prescription et d'administration vaccinale.

Ainsi, les chirurgiens-dentistes de ces pays peuvent durant cette pandémie prescrire et administrer uniquement l'un des vaccins luttant contre le SARS-CoV-2 (118) (119) (120). Même si cette autorisation est limitée à la pandémie actuelle, elle peut être perçue comme une reconnaissance de notre profession pour son statut de profession médicale. De plus, elle a montré la capacité des chirurgiens-dentistes (et d'autres professionnels de santé) à pouvoir réaliser ces actes en cas de besoins de santé publique.

3.5.3.3 Vers une autorisation de vaccination ?

Ainsi, au vu de la faible couverture vaccinale contre les papillomavirus humains, de l'objectif ambitieux d'une couverture vaccinale à 80 %, mais également des conséquences de ce virus en termes de santé publique, il pourrait être envisagé de permettre aux chirurgiens-dentistes de jouer un rôle plus actif dans la prescription et l'administration du Gardasil9®. En effet, comme lors de la pandémie de SARS-COV-2, les chirurgiens-dentistes pourraient, sous conditions, se voir autoriser la prescription mais également l'administration de ces vaccins. Cet avis a été proposé en 2020 par le bureau du dentiste en chef du Canada qui suggère un potentiel élargissement de l'autorisation de vaccination contre les papillomavirus humains par les dentistes canadiens, au sein de leur cabinet (121). D'après lui, cela pourrait permettre de toucher un public plus large et ainsi augmenter le nombre de personnes vaccinées.

En effet, selon ce bureau, la vaccination au sein du cabinet dentaire pourrait permettre de sensibiliser et vacciner une partie de la population échappant au discours médical, notamment les adolescents. De plus, l'autorisation de prescription et d'administration de vaccins contre des agents viraux ayant une action sur la sphère buccale et orale, pourrait modifier la perception qu'ont les patients de notre profession. En effet, cela ancrerait davantage la position du chirurgien-dentiste comme étant un « *médecin spécialisé en médecine bucco-dentaire* » (122).

Cependant, la mise en place d'un tel dispositif demande une organisation importante et la réponse à de nombreux problèmes logistiques. Il faudra instaurer une formation sur la prescription et la pratique de la vaccination mais également une remise à niveau des connaissances sur les papillomavirus humains et ses vaccins (123). De plus, il faudra s'assurer que la livraison et le stockage des doses puissent être réalisés dans des conditions permettant la conservation du vaccin (123). A cela s'ajoute un accès aux dossiers patients, pour connaître et mettre à jour le statut vaccinal des patients, à l'échelle nationale (123).

Il est intéressant de noter que depuis 2019, grâce à la HOUSE BILL 2220, l'Oregon autorise la prescription et l'administration de vaccins contre les papillomavirus humains (et la grippe saisonnière) par les chirurgiens-dentistes (124). Il serait utile d'étudier leurs résultats en termes de modification de couverture vaccinale mais également les problèmes rencontrés et les solutions mises en place pour y pallier.

Cependant, il faudra sûrement attendre encore plusieurs années pour qu'une différence puisse être réellement mise en évidence au vu du retard de soins bucco-dentaires engendré par le contexte sanitaire actuel.

Conclusion

Notre profession possède cinq rôles majeurs en cancérologie cervico-faciale : la prévention, le dépistage, l'assainissement et la réhabilitation bucco-dentaire ainsi que la surveillance sur le long terme.

Nous avons vu qu'actuellement, le statut HPV positif ou négatif d'un cancer oropharyngé ne modifie pas les actions de dépistage, d'assainissement, de réhabilitation et de surveillance des chirurgiens-dentistes.

En revanche, notre profession doit améliorer ses actions de prévention contre les papillomavirus humains. Il faut que leurs jeunes patients ainsi que leurs familles soient sensibilisés aux dangers que représente cette famille de virus. En effet, ils sont la première cause étiologique de cancers oropharyngés devant les consommations excessives ou régulières d'alcool et de tabac. De plus, leur prévalence et leur incidence sont en constante augmentation. Les cancers oropharyngés HPV induits pourraient donc représenter dans les décennies à venir un problème majeur de santé publique.

Une fois ces risques connus par les patients et leurs familles, ils seront plus réceptifs aux explications sur l'intérêt de la vaccination contre les papillomavirus humains. Cette vaccination représente à l'heure actuelle le meilleur outil de prévention et le meilleur moyen de lutter contre la propagation de ces cancers.

Pour augmenter la couverture vaccinale nationale, la France ainsi que d'autres pays ont autorisé la vaccination contre les papillomavirus humains des jeunes garçons.

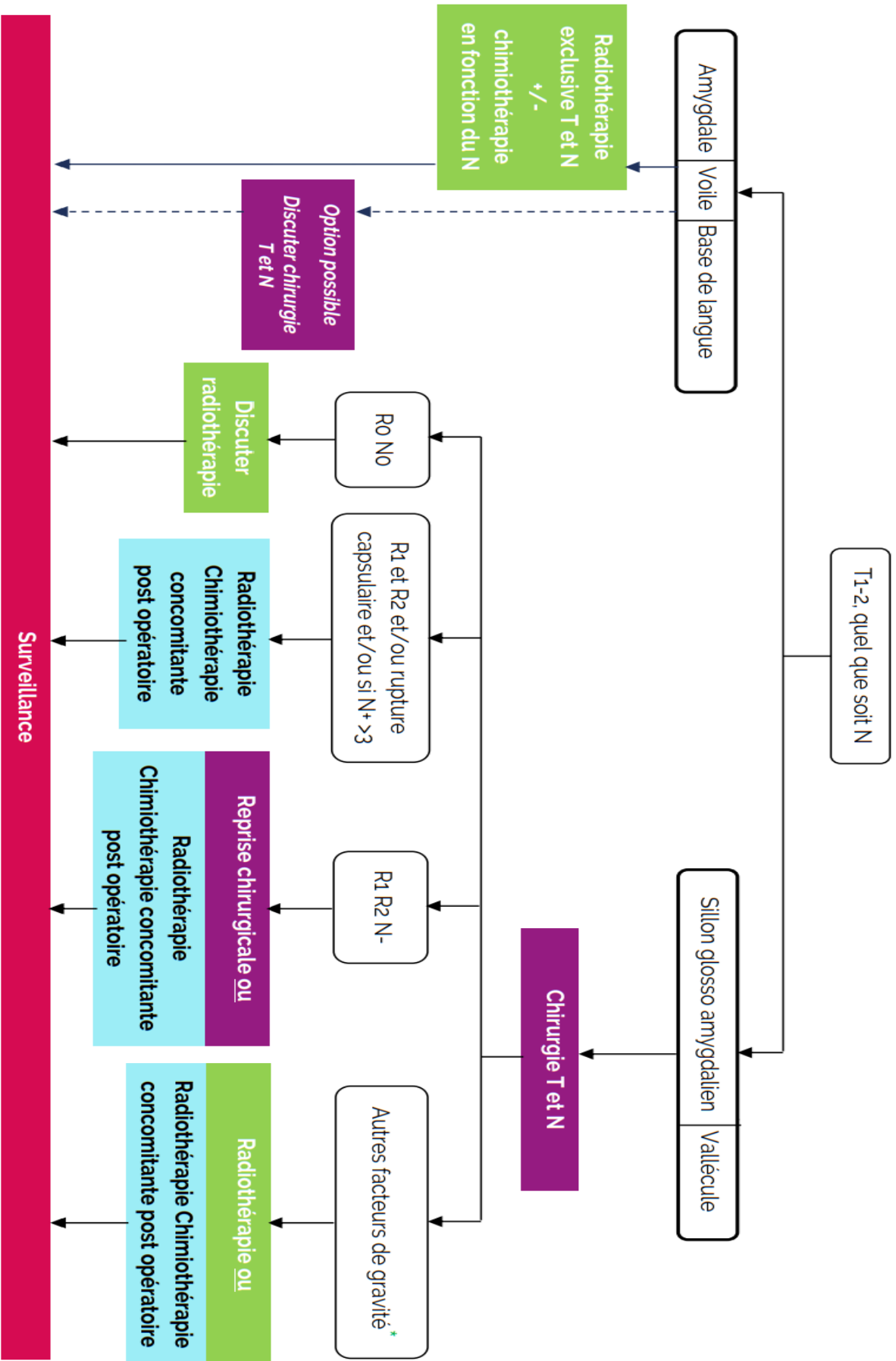
Par ailleurs, l'Oregon a autorisé, après une formation, les chirurgiens-dentistes à prescrire et à administrer ces vaccins au sein des cabinets dentaires.

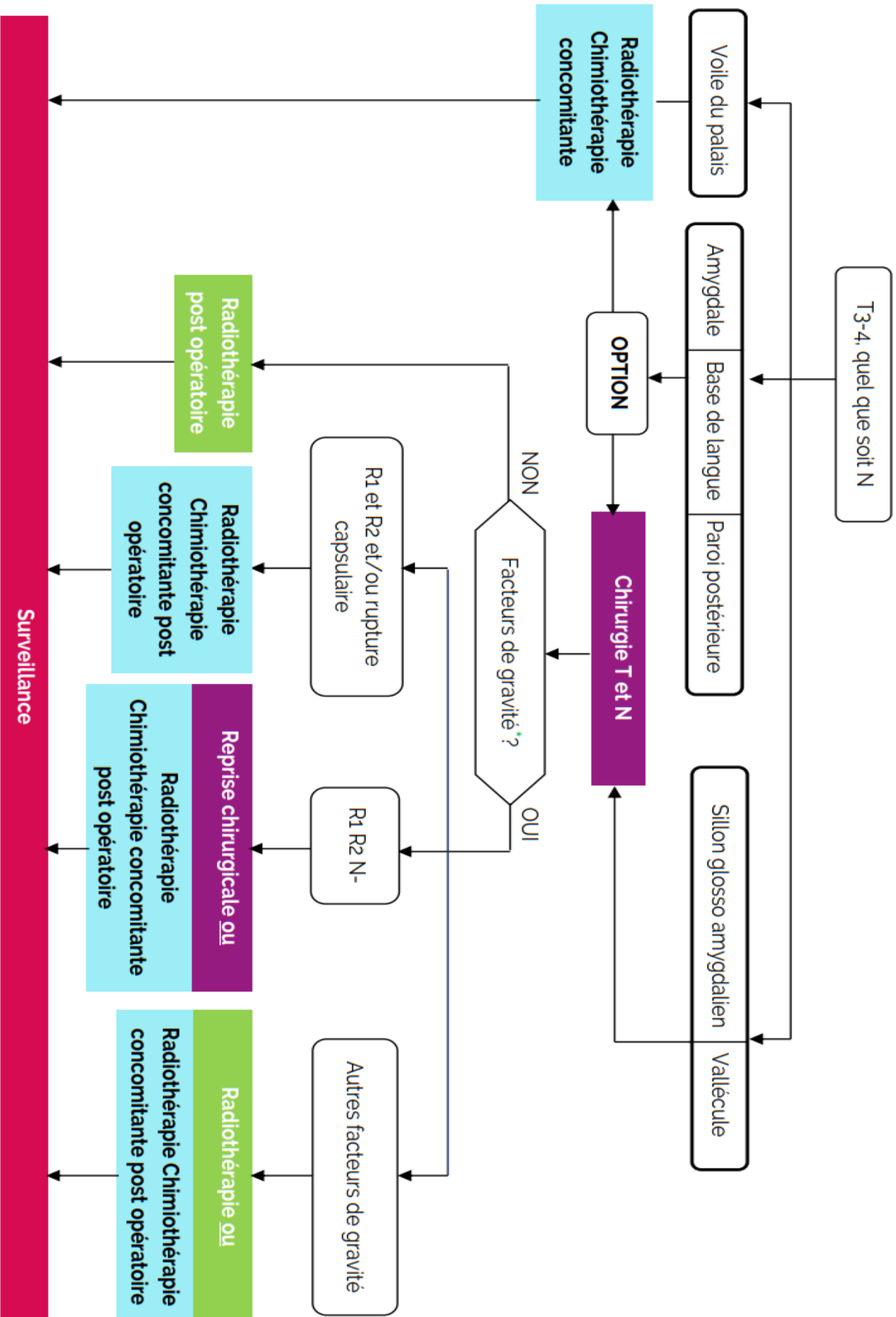
Il sera très important de suivre la législation française dans l'espoir d'impliquer davantage les chirurgiens-dentistes dans la lutte contre les papillomavirus humains.

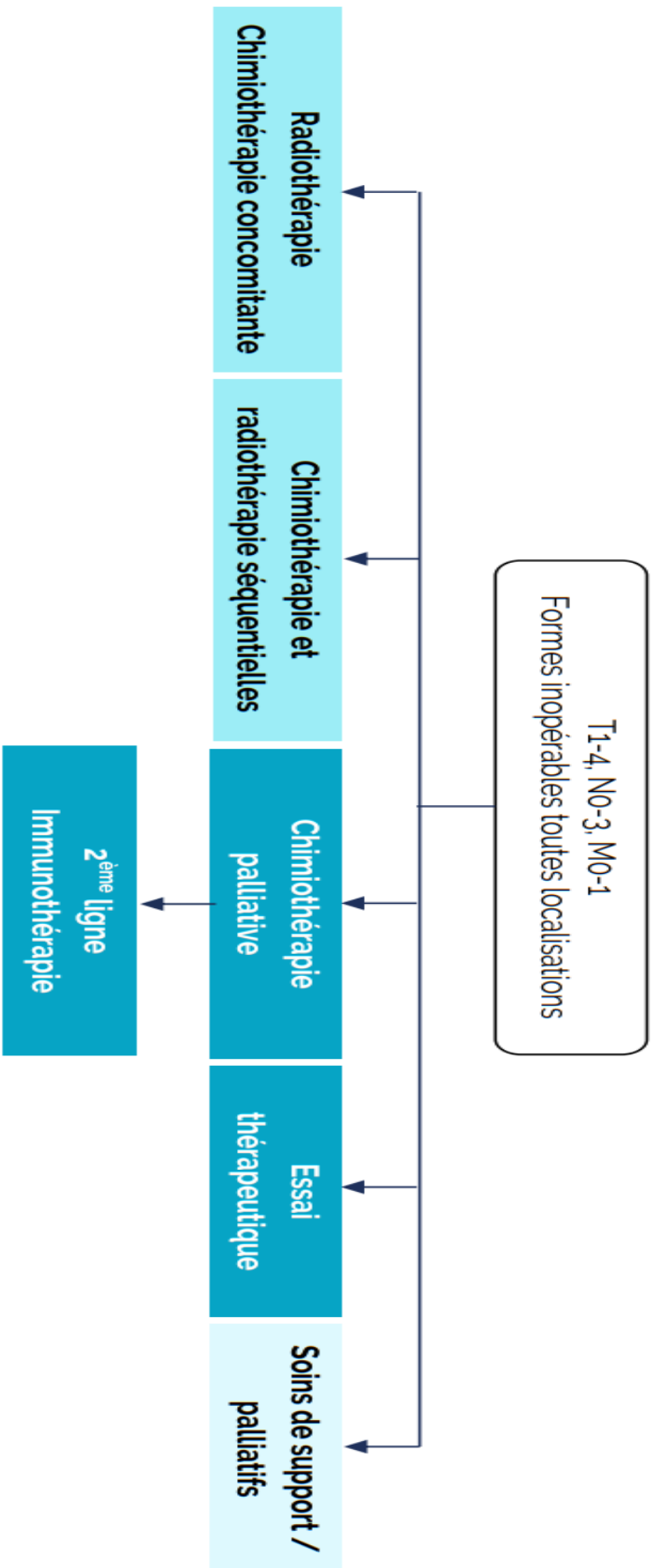
La première avancée serait le développement et la validation d'un test de dépistage. Nous pouvons imaginer par la suite une mise en place de campagnes nationales de dépistage de cancers oropharyngés HPV induits comme celles réalisées contre les cancers du col du l'utérus.

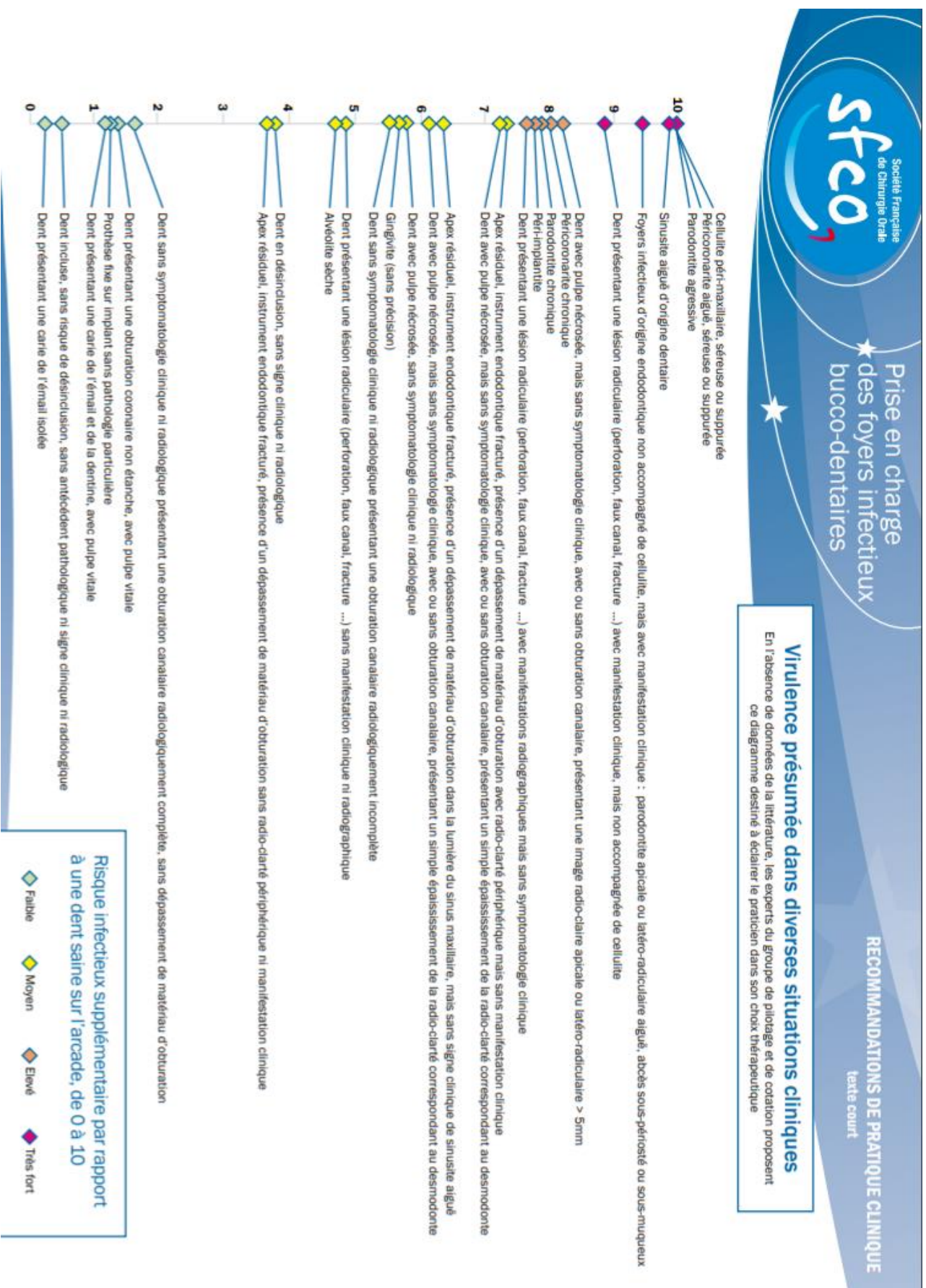
La seconde avancée serait l'autorisation de prescription et d'administration des vaccins contre les papillomavirus humains par les chirurgiens-dentistes. Cette autorisation renforcerait la position centrale de notre profession dans la lutte et la prévention contre l'ensemble des cancers HPV induits.

Annexe 1









Bibliographie

1. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer*. 2007;110(7):1429-35.
2. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*. déc 1983;12(6):418-24.
3. Lilly SG, Lilly GE, Marek CL. Medical oncology in the management of head and neck cancers. *Otolaryngol Clin North Am*. oct 1998;31(5):881-905.
4. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV virus taxonomy profile : papillomaviridae. *J Gen Virol*. août 2018;99(8):989-90.
5. Launay O. Prix Nobel de Médecine 2008 (Harald zur Hausen) : Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Med Sci*. nov 2008;24(11):981-2.
6. Académie Nationale de Médecine, Pretet JL, Charlot JF, Mougin C. Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV) – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 10 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/aspects-virologiques-et-carcinologiques-des-papillomavirus-humains-hpv/>
7. Beaudin S, Naspetti M, Montixi C. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
8. Haute Autorité de Santé. Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins – Rapport d'évaluation [Internet]. 2013 oct [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1264004/fr/conditions-pre-analytiques-de-realisation-de-la-recherche-du-genome-adn-des-papillomavirus-humains-hpv-oncogenes-a-partir-de-frottis-cervico-uterins-rapport-d-evaluation
9. International Agency for Research on Cancer. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques cancérigènes pour l'homme. *Biol Agents* [Internet]. févr 2009; Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/IARC-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Biological-Agents-2012>
10. Institut National du Cancer. Papillomavirus et cancer [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Papillomavirus-et-cancer>
11. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? *Gynécol Obstétr Fertil*. mars 2010;38(3):199-204.
12. Organisation Mondiale de la Santé. Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus [Internet]. 2020 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
13. Santé publique France. Infections à papillomavirus [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus>

14. Perez-Andino J, Buck CB, Ribbeck K. Adsorption of Human Papillomavirus 16 to Live Human Sperm. PLOS ONE. juin 2009;4(6):e5847.
15. Petca A, Borislavhi A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). Exp Ther Med. déc 2020;20(6):1-1.
16. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. J Infect Dis. oct 1997;176(4):1076-9.
17. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? Expert Rev Anti Infect Ther. oct 2014;12(10):1165-70.
18. Institut National de Recherche et de Sécurité. Risques infectieux des fumées laser : exemple des papillomavirus humains. Réf Santé Au Trav. sept 2013;(135):125-33.
19. Institut National du Cancer. Facteurs de risque - Cancer du col de l'utérus [Internet]. e-cancer. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Facteurs-de-risque>
20. Mougin CH, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. J Gynecol Obstetr Biol Reprod. 2000;29(1):13-20.
21. Lebart MC, Mariani J, Furelaud G. La régulation du cycle cellulaire [Internet]. Planet-Vie. 2004 [cité 10 juill 2021]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/cycle-cellulaire/la-regulation-du-cycle-cellulaire>
22. Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression. Virology. oct 2013;445(1):80-98.
23. Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J, Mitschler A, Ramirez-Ramos J, Forster A, et al. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53. Nature. janv 2016;529(7587):541-5.
24. Georgakilas AG, Martin OA, Bonner WM. p21 : a two-faced genome guardian. Trends Mol Med. avr 2017;23(4):310-9.
25. Uversky VN, Roman A, Oldfield CJ, Dunker AK. Protein intrinsic disorder and human papillomaviruses : increased amount of disorder in E6 and E7 oncoproteins from high risk HPVs. J Proteome Res. août 2006;5(8):1829-42.
26. Pim D, Massimi P, Dilworth SM, Banks L. Activation of the protein kinase B pathway by the HPV-16 E7 oncoprotein occurs through a mechanism involving interaction with PP2A. Oncogene. nov 2005;24(53):7830-8.
27. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan : role of viral latency. Viruses. oct 2017;9(10):267.
28. Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. Curr Opin Virol. août 2013;3(4):416-21.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Faits sur les MST - Virus du papillome humain (VPH) [Internet]. 2021 [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>

30. Société canadienne du cancer. États précancéreux du col de l'utérus [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/cervical/cervical-cancer/precancerous-conditions/?region=on>
31. Institut National du Cancer. Lésions précancéreuses - Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses>
32. Monsonego J. Dysplasie du col [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.docteur-joseph-monsonego.fr/dysplasie-du-col>
33. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Statistiques sur le cancer associé au VPH [Internet]. 2020 [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/index.htm>
35. Institut National du Cancer. 10 arguments clés sur la vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) [Internet]. 2020 [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Le-point-sur/10-arguments-sur-la-vaccination-contre-les-HPV>
36. Organisation Mondiale de la Santé. Infections sexuellement transmissibles [Internet]. 2019 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
37. Organisation Mondiale de la Santé. Santé des femmes [Internet]. 2018 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
38. Santé publique France. Cancer du col de l'utérus [Internet]. 2021 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
39. Grabar S, Costagliola D, Bouvier AM. Épidémiologie du cancer de l'anus. *Cancéro Dig* [Internet]. 2011 [cité 25 juill 2021];3(4). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/45851>
40. Haute Autorité de Santé. Prévention [Internet]. 2006 [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention
41. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in human papillomavirus – associated cancers — United States, 1999–2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. août 2018;67(33):918-24.
42. Institut National du Cancer. Vaccination contre les HPV et cancers - Infections [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-contre-les-HPV-et-cancers>
43. Santé publique France. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. 2020 [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans>
44. Favreau-Weltzer C. Dépistage des lésions dysplasiques anales » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2019 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.snfc.org/informations-maladies/infections-sexuellement-transmises/depistage-des-lesions-dysplasiques-anales/>

45. Institut National du Cancer. Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : les points clés [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/Les-points-clés>
46. Kamina P. Anatomie Clinique. 3ème ed. Vol. 2 Tête, cou, dos. Paris: Maloine; 2006. 398 p.
47. Société canadienne du cancer. Le pharynx [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/nasopharyngeal/nasopharyngeal-cancer/the-pharynx/?region=qc>
48. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
49. Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie [Internet]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43859/9789242545340_fre.pdf;jsessionid=72EFDEE56A58349829C627233A3BA357?sequence=1
50. Haegglblom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Nasman A. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res.* déc 2017;4:1-11.
51. Gooi Z, Chan JYK, Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2016;126(4):894-900.
52. Marur S, D'souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* août 2010;11(8):781-9.
53. Liederbach E, Kyrillos A, Wang CH, Liu JC, Sturgis EM, Bhayani MK. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2017;140(3):504-12.
54. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus – positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* oct 2015;33(29):3235-42.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Combien de cancers sont liés au VPH chaque année ? [Internet]. 2021 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>
56. Mahal BA, Catalano PJ, Haddad RI, Hanna GJ, Kass JI, Schoenfeld JD, et al. Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 00:00:00 2019;28(10):1660-7.
57. Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, Gillison ML, Rosenberg PS, Chaturvedi AK. Evolution of the oropharynx cancer epidemic in the United States : moderation of increasing incidence in younger individuals and shift in the burden to older individuals. *J Clin Oncol.* juin 2019;37(18):1538-46.
58. Goodman MT, Saraiya M, Thompson TD, Steinau M, Hernandez BY, Lynch CF, et al. Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. *Eur J Cancer.* déc 2015;51(18):2759-67.

59. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* nov 2011;29(32):4294-301.
60. Institut Curie. Les causes et facteurs de risque des cancers ORL [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-causes-et-facteurs-de-risque-des-cancers-ork>
61. Fondation ARC. Cancers des VADS : les facteurs de risque | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-vads/facteurs-risque-cancer>
62. Société canadienne du cancer. Facteurs de risque du cancer de l'oropharynx [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/oropharyngeal/risks/?region=ns>
63. Alba R, Denton N. Les données raciales et ethniques aux États-Unis : entre connaissance scientifique et politique des identités. *Rev Francaise Sociol.* août 2008;49(1):141-51.
64. Société canadienne du cancer. Symptômes du cancer de l'oropharynx [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/oropharyngeal/signs-and-symptoms/?region=on>
65. Gustave Roussy. Cancers ORL : les signes qui doivent alerter [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancers-ork-les-signes-qui-doivent-alerter>
66. Haute Autorité de Santé. ALD n° 30 - Guide affectation de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer des voies aérodigestives supérieures [Internet]. 2009 nov [cité 21 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_892164/fr/ald-n-30-cancer-des-voies-aero-digestives-superieures
67. Institut National du Cancer. Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : le bilan initial [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORK-voies-aerodigestives-superieures/Le-bilan-initial>
68. Société Française d'ORL. Recommandation pour la pratique clinique. Bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS [Internet]. Disponible sur: https://www.orkfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/Reco_bilan_pretherapeutique_KVADS_2012_TL.pdf
69. Institut National du Cancer, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous partout en France [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
70. Inspection Générale des Affaires Sociales, Inspection Générale de l'Education du Sport et de la Recherche. Evaluation du troisième plan cancer (2014-2019) [Internet]. 2020 juill. Disponible sur: https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2019-104r_tome_i_d.pdf
71. CHU Vaudois, département d'oncologie. Comment la maladie est-elle diagnostiquée? [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/oncologie/onc-home/patients-et-familles/la-maladie-et-ses-traitements/bilan-diagnostique>
72. ONCO Réseau régional de cancérologie Hauts-de-France, Agence Régionale de Santé Hauts-de-France. Référentiel régional de prise en charge des cancers des voies aéro-digestives supérieures

(VADS) [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/11/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-r%C3%A9gional-VADS-VF.pdf>

73. Institut National du Cancer. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
74. Institut National du Cancer, Mission Interministérielle pour la lutte contre le Cancer. Plan cancer 2003-2007 [Internet]. 2003. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>
75. Institut National du Cancer, Ligue contre le cancer, Réseau des malades et des proches. Le dispositif d'annonce : information destinée aux patients atteints de cancer [Internet]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/dispositif-annonce-2009-10_0.pdf#:~:text=Le%20dispositif%20d%E2%80%99annonce%20Le%20dispositif%20d%E2%80%99annonce%20est%20une,dequalit%C3%A9%20au%20moment%20de%20l%E2%80%99annonce%20de%20sa%20maladie.
76. Institut National du Cancer. Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils>
77. Gustave Roussy. Cancers de l'oropharynx et papillomavirus oncogènes [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/oropharynx-papillomavirus-2014.pdf>
78. Institut National du Cancer. Définition classification TNM [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
79. Société canadienne du cancer. Stadification du cancer [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/stage-and-grade/staging>
80. Eastern Cooperative Oncology Group. Transoral surgery followed by low-dose or standard-dose radiation therapy with or without chemotherapy in treating patients with HPV positive stage III-IVA oropharyngeal cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01898494>
81. National Cancer Institute (NCI). De-intensified radiation therapy with chemotherapy (cisplatin) or immunotherapy (nivolumab) in treating patients with early-stage, HPV-positive, non-smoking associated oropharyngeal cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 déc [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952585>
82. Fu KK, PAJAK TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* août 2000;48(1):7-16.
83. Société canadienne du cancer S. Radiothérapie externe [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/radiation-therapy/external-radiation-therapy>
84. National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)—Health Professional Version [Internet]. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq>

85. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308 : phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx — ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. févr 2017;35(5):490-7.
86. Institut National du Cancer, Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Plan cancer 2009-2013 [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2009-2013>
87. Union Française pour la Santé Bucco Dentaire. Pratiques dentaires. mars 2021;41. Disponible sur: https://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2021/02/Pratiques-dentaires_N%C2%B041_250221_pages.pdf
88. Collège National des Enseignants en Chirurgie-Orale et Médecine-Orale. Tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures (VADS) [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://cneco.education/documents-pedagogiques/>
89. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update : revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. juill 2002;128(7):751-8.
90. Ordre National des Chirurgiens-Dentistes (ONCD). Cartographie publique ONCD [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/cartographie/>
91. L'Assurance Maladie. Activité et prescriptions des chirurgiens-dentistes libéraux par département en 2019 [Internet]. 2021 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-chirurgiens-dentistes-liberaux-departement-2019>
92. Société Françaises de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale - texte court [Internet]. Disponible sur: https://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_texte_court_1.pdf
93. Société Françaises de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale - argumentaire [Internet]. Disponible sur: https://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf
94. Vigarios E, Destruhaut F, Pomar P, Dichamp J, Toulouse E. La prothèse maxillo-faciale. CdP. Rueil-Malmaison; 2015.
95. Fricain JC, Bodard AG, Boisrame S, Cousty S, Lesclous P. Référentiel Internat Chirurgie Orale. 2ème ed. Paris: Espace Id; 2019.
96. Haddad-Roche S, Agbo-Godeau S. Toxicités tardives et séquelles stomatologiques des traitements anticancéreux. *Corresp Onco Hematol*. mars 2011;VI(1):26-33.
97. AFSOS, Novartis oncologie. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux : Aidez-les à garder le sourire [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>

98. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 [Internet]. 2006. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
99. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
100. Institut National du Cancer. Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) : la radiothérapie [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/La-radiotherapie>
101. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? Head Neck. 2007;29(6):528-36.
102. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. Br J Oral Maxillofac Surg. mai 2014;52(5):392-5.
103. Bettoni J, Olivetto M, Bitar G, Testelin T, Devauchelle B. Ostéoradionécrose mandibulaire : d'une chirurgie de revascularisation à une chirurgie régénératrice [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01818524#:~:text=Ost%C3%A9oradion%C3%A9crose%20mandibulaire%20%3A%20d'une%20chirurgie%20de%20revascularisation%20%C3%A0%20une%20chirurgie%20r%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9ratrice,-J%C3%A9r%C3%A9mie%20Bettoni%201&text=R%C3%A9sum%C3%A9%20%3A%20L'ost%C3%A9oradion%C3%A9crose%20mandibulaire%20est,la%20t%C3%AAt%20et%20du%20cou.>
104. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence : fluocaril bi fluore 2000, gel dentaire 1 flacon de 250 ML (CIP 3240986) [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/fluocaril_-_ct-6377.pdf
105. Devillard R, Romieu O, Arbab-Chirani R, Colon P, Mortier E, Seux D. Référentiel Internat Dentisterie Restauratrice - Endodontie. Paris: Espace Id; 2021.
106. Alloh -Amichia YC, N'cho KJC, Bamba A, Didier M, Giumelli B. Radiothérapie et prise en charge bucco-dentaire des patients. Rev IV Odontol Stomatol. 2011;13(2):33-40.
107. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Kammerer PW, Grotz KA. Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival. Clin Oral Investig. avr 2014;18(3):687-98.
108. L'assurance maladie. La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) étendue aux garçons [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/la-vaccination-contre-les-papillomavirus-humains-hpv-etendue-aux-garcons>
109. Santé publique France. Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
110. VIDAL. Le vaccin contre le papillomavirus [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/vaccins/vaccin-papillomavirus.html>

111. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
112. Tang KD, Vasani S, Taheri T, Walsh LJ, Hughes BGM, Kenny L, et al. An occult HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma discovered through a saliva test. *Front Oncol.* 2020;10:408.
113. Nasman A, Du J, Dalianis T. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer – potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *J Intern Med.* 2020;287(2):134-52.
114. Haute Autorité de Santé. Synthèse de la recommandation vaccinale. Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons [Internet]. 2019 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
115. Ministère des solidarités et de la santé, Institut National du Cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 Des progrès pour tous, de l'espoir pour demain [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
116. Santé publique France. Qui peut me prescrire un vaccin ? [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Je-fois-me-faire-vacciner-que-fois-je-savoir/Qui-peut-me-prescrire-un-vaccin>
117. Santé publique France. Qui peut vacciner ? [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Je-fois-me-faire-vacciner-que-fois-je-savoir/Qui-peut-vacciner>
118. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la Covid-19 : impliquer davantage de professionnels pour accélérer la campagne [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3245564/fr/vaccination-contre-la-covid-19-impliquer-davantage-de-professionnels-pour-acceler-la-campagne
119. Ordre des dentistes du Québec. Vaccination COVID [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.odq.qc.ca/CoronavirusCOVID19/VaccinationCOVID/tabid/1000/language/fr-CA/Default.aspx>
120. American Dental Association. Dentistes et étudiants en médecine dentaire parmi les fournisseurs désormais autorisés à administrer le vaccin COVID-19 à l'échelle nationale [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ada.org/publications/ada-news/2021/march/dentists-dental-students-among-providers-now-authorized-to-administer-covid-19-vaccine-nationwide>
121. Bureau du dentiste en chef du Canada. Virus du papillome humain et santé buccodentaire [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2020-46/issue-11-12-nov-5-2020/ccdrv46i1112a03f-fra.pdf>
122. Sun M, Sollecito TP, Stoopler ET. Human papilloma virus vaccinations : primary prevention by dentists | Volume 40, Issue 9 | Compendium [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.aegisdentalnetwork.com/cced/2019/10/human-papilloma-virus-vaccinations-primary-prevention-by-dentists>

123. Walker KK, Jackson RD, Sommariva S, Neelamegam M, Desch J. USA dental health providers' role in HPV vaccine communication and HPV-OPC protection: a systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* janv 2019;15(7-8):1863-9.
124. Oregon legislative assembly. Relating to vaccines administered by dentists; and declaring an emergency. Oregon HB2220 [Internet]. mai 10, 2019. Disponible sur: <https://legiscan.com/OR/text/HB2220/id/2003122>

Table des illustrations

Figure 1 : Cycle cellulaire (21).	22
Figure 2 : Cycle viral des papillomavirus humains (7).	23
Figure 3 : Relation entre l'organisation de l'épithélium et le cycle viral (7).....	24
Figure 4 : Développement d'une lésion cancéreuse du col de l'utérus HPV induite (32).	27
Figure 5 : Dessin simplifié représentant une coupe sagittale médiane de la face et du cou.....	31
Figure 6 : Histogramme montrant l'évolution de la prévalence du HPV16 dans les cancers oropharyngés selon les données de GOOI et coll. (51).	35
Figure 7 : Evolution de la prévalence des cancers oropharyngés HPV induits en Suède de 1970 à 2007.	35
Figure 8 : Histogramme montrant l'évolution supposée de l'incidence annuelle des cancers oropharyngés HPV induits et non HPV induits aux USA entre la période 2014-2018 et 2029 (55) (57).	36
Figure 9 : Affiche 1 pour 3 (65).....	41
Figure 10 : Calendrier de surveillance proposé par la Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) (72).....	53
Figure 11 : Dessin simplifié du cou reprenant la classification de ROBBINS (89).....	57
Figure 12 : Phases d'examen exo-buccal et intra-buccal pour la recherche de cancers buccaux (87). ..	58
Figure 13 : Photographie de lésions carieuses serpigneuses secteur 1 chez un patient traité par radiothérapie cervico-faciale pour un cancer épidermoïde de la base de la langue suivi au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes.	65
Figure 14 : Photographie du traitement des lésions carieuses serpigneuses secteur 2 du patient précédent à l'aide d'un ciment verre ionomère (Unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes). ..	65
Figure 15 : Photographies de fractures dentaires spontanées juxta-gingivales après évolution terminale de lésions carieuses serpigneuses chez un patient traité par pharyngo-laryngectomie et radiothérapie cervico-faciale pour un cancer épidermoïde du larynx n'ayant pas été averti selon ses dires, de la nécessité d'une fluoroprophylaxie quotidienne suivi au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes.	66
Figure 16 : Photographie d'un essayage de gouttières porte gel fluoré chez un patient traité par pelviglossectomie et radiothérapie adjuvante pour un cancer épidermoïde du bord gauche de la langue réalisée au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes.	70
Figure 17 : Photographie d'une communication bucco-nasale chez une patiente suivi au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes après traitement par chirurgie et radiothérapie d'un cancer épidermoïde de la jonction vélo-palatine gauche.....	72
Figure 18 : Photographie prise au sein de l'unité fonctionnelle de SR-PMF du CHU de Nantes de la patiente précédente illustrant l'étanchéité de sa prothèse maxillo-faciale obturatrice.	73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des papillomavirus humains selon leur tropisme viral (7).....	17
Tableau 2 : Classification des papillomavirus humains selon leur potentiel oncogène (7).	17
Tableau 3 : Classification des papillomavirus humains selon leur potentiel oncogène (7).	17
Tableau 4 : Classification mixte du tropisme viral et du potentiel oncogène (7).	18
Tableau 5 : Voies de transmissions sexuelles des papillomavirus humains (11).	19
Tableau 6 : Voies de transmission non sexuelles des papillomavirus humains (11).....	20
Tableau 7 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (31).....	27
Tableau 8 : Diminution espérée du nombre de cancers HPV induits après vaccination contre les papillomavirus humains (10).	29
Tableau 9 : Récapitulatif de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie intéressant l'oropharynx anatomique (49).	33
Tableau 10 : Comparaison entre les caractéristiques des tumeurs oropharyngées HPV positives et celles des tumeurs HPV négatives selon les données de MARUR et coll. (52).	39
Tableau 11 : Classification TNM des cancers oropharyngés HPV positif (72).	47
Tableau 12 : Stade de la tumeur en fonction de sa classification TNM clinique (72).	48
Tableau 13 : Classification des résections chirurgicales.....	48
Tableau 14 : Résumé des traitements de première intention en fonction de la classification tumorale (84).	55
Tableau 15 : Classifications des mucites oropharyngées publiées par le National Cancer Institute (98) (99).	63
Tableau 16 : Classification des ostéoradionécroses et traitements proposés par LYONS et coll. (102).	67
Tableau 17 : Schéma vaccinal du Gardasil9® (111).	77
Tableau 18 : Schéma vaccinal du Cervarix® (111).	77

QUEMARD (Valentin). – Cancers oropharyngés HPV induits : données actuelles de la littérature 85 f. ; ill. ; tabl. ; 124 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2022)

RESUME :

Les papillomavirus humains sont connus pour induire la majorité des cancers du col de l'utérus. Pourtant, ils ont également une place majeure en cancérogénèse cervico-faciale particulièrement au niveau de l'oropharynx.

En effet, depuis maintenant deux décennies les pays dits développés observent une augmentation importante de la prévalence et de l'incidence des cancers oropharyngés HPV induits. Ces virus sont devenus le premier facteur étiologique des cancers oropharyngés, dépassant même les consommations excessives ou régulières de tabac et d'alcool.

Pour lutter contre la propagation de ce type de cancer, les chirurgiens-dentistes doivent modifier et accentuer leurs actions de prévention à l'encontre des papillomavirus humains.

Pour assurer au mieux cette lutte contre les cancers oropharyngés HPV induits, notre profession doit être attentive à d'éventuelles modifications de la législation française. En effet, notre pratique quotidienne pourrait être impactée par la découverte et la validation d'outils de dépistage mais surtout par l'autorisation de prescrire et d'administrer les vaccins contre les papillomavirus humains.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie buccale et péri-buccale

MOTS CLES MESH :

Tumeurs de l'oropharynx – oropharyngeal neoplasms

Cancérogénèse – Carcinogenesis

Papillomaviridae – Papillomaviridae

Infections à papillomavirus – Papillomavirus infections

Prévention et contrôle – Prevention and control

Vaccination – Vaccination

Thèse – Accademic dissertations

JURY :

Président : Professeur LESCLOUS P.

Assesseur : Docteur BLERY P.

Assesseur : Docteur DUPAS C.

Directeur : Professeur LESCLOUS P.

Co-directeur : Docteur GUILLEMIN M.