



**HAL**  
open science

## Étude de la prévalence du papillomavirus (HPV) dans les cancers des voies aéro-digestives sur une cohorte unicentrique française de 372 patients

Jérémy Augustin, Sophie Outh-Gauer, Marion Mandavit, Charles Lépine, Chloé Broudin, Stéphane Hans, Hélène Péré, Cécile Badoual

### ► To cite this version:

Jérémy Augustin, Sophie Outh-Gauer, Marion Mandavit, Charles Lépine, Chloé Broudin, et al.. Étude de la prévalence du papillomavirus (HPV) dans les cancers des voies aéro-digestives sur une cohorte unicentrique française de 372 patients. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.401 - 410. 10.1016/j.annpat.2020.01.005 . hal-03491409

**HAL Id: hal-03491409**

**<https://hal.science/hal-03491409>**

Submitted on 21 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Etude de la prévalence du papillomavirus (HPV) dans les cancers des voies aéro-digestives sur une cohorte unicentrique française de 372 patients.**

Jérémy Augustin <sup>1,2</sup>, Sophie Outh-Gauer <sup>1</sup>, Marion Mandavit <sup>3,4</sup>, Charles Lépine <sup>1</sup>, Chloé Broudin<sup>1</sup>, Stéphane Hans <sup>5</sup>, Hélène Péré <sup>6</sup>, Cécile Badoual <sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> AP-HP, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

<sup>2</sup> Faculté de Médecine Sorbonne Universités, Paris, France

<sup>3</sup> INSERM U970, Université Paris Descartes Sorbonne Paris, 75015 Paris, France

<sup>4</sup> Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Paris, France

<sup>5</sup> AP-HP, Service d'ORL, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

<sup>6</sup> AP-HP, Service de Virologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

### **RESUME**

**Introduction :** Les données françaises concernant le rôle du virus HPV dans les carcinomes épidermoïdes de voies aérodigestives sont peu nombreuses, alors que les patients français sont souvent fortement fumeurs. Nous avons voulu préciser le taux d'infection HPV dans une série française de tumeurs oropharyngées et non oropharyngées, déterminer les facteurs clinicopathologiques associés à l'HPV et évaluer la survie des patients en fonction de leur statut HPV.

**Matériels et méthodes :** 372 carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures ont été relus et leurs données clinicopathologiques ont été précisées. Une PCR HPV et un immunomarquage anti-p16 ont été réalisés pour chaque cas (matériel inclus en paraffine).

**Résultats :** La série comportait 90 % de grands fumeurs et 36 % des tumeurs étaient oropharyngées. L'HPV était retrouvé dans 46 % des tumeurs oropharyngées et 16 % des tumeurs non-oropharyngées. Le génotype HPV 16 était le plus représenté (84 %). Les facteurs clinicopathologiques significativement associés à la présence d'une infection HPV étaient : localisation oropharyngée ; absence de consommation tabagique ; envahissement ganglionnaire ; type histologique peu différencié non-kératinisant ; immunomarquage anti-p16 positif. La présence d'une infection HPV était significativement associée à une meilleure survie pour les tumeurs oropharyngées. Ce n'était pas le cas pour les tumeurs non-oropharyngées.

**Conclusion :** Dans cette série française comportant de nombreux fumeurs, un peu moins de la moitié des tumeurs oropharyngées sont liées à l'HPV. Les facteurs clinicopathologiques et les données de survie associés au virus HPV sont les mêmes que ceux classiquement décrits dans la littérature.

### **ABSTRACT**

**Introduction :** French data about HPV role in head and neck carcinomas are sparse, although French patients are mostly heavy smokers. In this series of oropharyngeal et non-oropharyngeal tumors, we aimed to determine what were the clinicopathological features associated with HPV and evaluate survival of patients according to HPV status.

Methods: 372 cases of head and neck squamous cell carcinomas were reviewed and clinicopathological data were detailed. For each case, we performed a HPV PCR and an immunostaining against p16 protein (paraffin embedded tissues).

Results : The series contained 90% of heavy smokers and 36% of tumors were located in oropharynx. HPV DNA was detected in 46% of oropharyngeal carcinomas and 16% of non-oropharyngeal carcinomas. Genotype 16 was the most frequently detected (84%). Clinicopathological features significantly associated with HPV DNA were: oropharyngeal location; absence of tobacco smoking; nodal involvement; poorly-differentiated non-keratinizing histology; positive p16 immunostaining. HPV infection was significantly associated with a longer survival for oropharyngeal carcinomas. It was not the case for non-oropharyngeal carcinomas.

Conclusion: In this French series with lot of heavy smokers, under half of carcinomas are HPV induced. Clinicopathological features et survival data associated with HPV infection are the same as those classically described in literature.

**Mots clés : carcinome épidermoïde ; human papillomavirus ; voies aérodigestives supérieures ; oropharynx; pronostic**

**Keywords: squamous cell carcinoma; human papillomavirus; head and neck; oropharynx; prognosis**

## INTRODUCTION

Il est maintenant clairement établi que le PapillomaVirus Humain (HPV) est un des facteurs étiologiques pouvant participer au développement des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et notamment des carcinomes oropharyngés [1,2]. En Europe et aux Etats-Unis, l'incidence des carcinomes épidermoïdes des VADS liés au virus HPV est en augmentation depuis les trente dernières années, alors que celle des carcinomes non liés au virus HPV diminue [3,4].

Marur et al. et D'Souza et al. ont montré que la prévalence du virus HPV reportée dans les carcinomes épidermoïdes oropharyngés varie largement d'un pays à l'autre [1,5] et ainsi on observe des différences entre certains pays européens et ceux d'Amérique du Nord. Ceci est également souligné dans la revue récente de Taberna et al. [6]. Hormis les variabilités d'interprétation dues à des techniques de détection du virus HPV différentes (hybridation, PCR, immunohistochimie,...) [7–10], ces différences peuvent aussi s'expliquer par des spécificités et des différences démographiques, notamment au niveau des expositions tabagiques et des habitudes sexuelles. Ces spécificités n'ont été que peu étudiées chez les patients français ayant un carcinome épidermoïde des VADS et les données de prévalence du virus HPV dans les cancers des VADS en France sont très peu nombreuses [11–13]. Il est cependant nécessaire d'en disposer pour anticiper et évaluer les différentes options thérapeutiques des carcinomes épidermoïdes des VADS viro-induits. De plus, nous ne savons pas si les facteurs cliniques et pathologiques associés au virus HPV sont les mêmes dans la population française et dans les populations américaines. Il faut rappeler que la plupart des études et protocoles portant sur les tumeurs malignes des VADS liés ou non au virus HPV, sont effectués sur des patients vivant sur le sol américain. Enfin, du fait d'interactions spécifiques entre le virus HPV et l'épithélium des différents sites anatomiques des voies aériennes supérieures, les prévalences du virus HPV varient en fonction des locations tumorales [2,14], sachant que pour l'instant, l'implication du papillomavirus dans la carcinogénèse n'est reconnue que dans les cancers oropharyngés [15], pour

les autres localisation on parle plus de présomption de lien. Les génotypes viraux reconnus comme à fort risque oncogène sont principalement les génotypes : 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, sans être exhaustif [4,16,17].

Etant donné que de nombreuses études ont montré que les carcinomes épidermoïdes des voies aériennes supérieures liés à l'HPV ont un meilleur pronostic que ceux non liés à l'HPV, avec une meilleure survie globale et une meilleure survie sans récurrence [14,18], nous avons voulu évaluer l'impact du virus HPV sur cette cohorte française de carcinomes épidermoïdes des VADS dans laquelle on note une forte proportion de grands fumeurs.

Ainsi, à partir d'une cohorte unicentrique de patients diagnostiqués consécutivement pour un carcinome épidermoïde des VADS, nous avons voulu : (i) déterminer les facteurs cliniques et pathologiques associés à la présence du virus HPV dans les carcinomes épidermoïdes des VADS, (ii) évaluer la survie globale des patients en fonction de leur statut HPV.

## **Matériels et méthodes**

### **Population étudiée :**

Cette étude rétrospective a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ile de France II, numéro 2015-09-04.

Les cas inclus dans cette étude correspondent à des cas de carcinomes épidermoïdes des VADS diagnostiqués histologiquement entre Janvier 2011 et Novembre 2013 à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France. Les variables âge, sexe, localisation tumorale, consommation tabagique (absence ; < 10 paquets-années ; 10-20 paquets-années ; > 20 paquets-années), stade tumoral et statut ganglionnaire (présence d'un envahissement ganglionnaire ou non) ont été enregistrées à partir des dossiers médicaux. Pour le stade tumoral, nous avons utilisé la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM, car la classification T reste pratiquement inchangée entre la 7<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> édition,

à l'exception du regroupement des stades T4a et T4b dans le même groupe [19,20]. Même si l'item N de la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM a largement changé pour les carcinomes HPV-induits, le numéro d'édition de la classification TNM utilisée n'a pas d'impact sur notre méthodologie car nous avons classé les cas sur la base de leur envahissement ganglionnaire en deux catégories (présence d'un envahissement ganglionnaire ou non). La consommation d'alcool n'a pu être insérée dans l'analyse du fait de données insuffisantes.

### **Etude histologique et immunomarquage anti-p16**

Pour chaque patient, nous avons sélectionné une lame issue d'un bloc de paraffine représentatif de la tumeur pour réaliser une technique de PCR à la recherche du virus HPV. Le type tumoral a été précisé (peu différencié non kératinisant (PDNK) ou non) selon les recommandations de la WHO classification [15]. L'immunomarquage anti-p16 a été réalisé en utilisant l'anticorps monoclonal dirigé contre la protéine p16 (CINtec<sup>®</sup> MTM ; clone E6H4) et la révélation de l'expression de la protéine p16 a été réalisée à l'aide du kit de détection UltraView-Universal-Dab sur un automate Ventana-BenchMark Ultra (Ventana Medical Systems<sup>®</sup>). Des coupes de carcinome épidermoïde du col utérin ont été utilisées comme témoin positif. Un marquage fort et diffus cytoplasmique et nucléaire dans plus de 70 % des cellules tumorales était considéré comme positif. Un exemple d'immunomarquage avec l'anticorps anti-p16 est donné dans la Figure 1.

### **Polymerase chain reaction (PCR) pour détecter l'ADN viral HPV.**

Pour extraire l'ADN à partir des copeaux tumoraux issus des blocs de paraffine, nous avons utilisé le minikit QIAamp DNA (Quiagen), selon les instructions du fournisseur. Le génotypage a été réalisé à l'aide du kit INNO-Lipa Genotyping Extra Assay (Innogenetics). Ce kit est basé sur le principe de l'hybridation inverse et utilise des amorces consensus SPF10 qui amplifient la région L1 de l'ADN du virus HPV. Cette technique permet de détecter 28 génotypes du virus HPV (haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 83 ; et bas risque : 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70, 69, 71 et 74).

## **Suivi des patients**

Le critère clinique de suivi pour l'analyse de survie était le décès. Le temps de survie, en mois, était défini comme le délai entre les dates de diagnostic et de décès.

## **Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing, 3.3.1-Studio). Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher. Les moyennes ont été comparées à l'aide du t-test de Student. L'association entre le décès et les variables a été évaluée à l'aide des modèles de Cox univariés et multivariés (R survival package). Les variables avec une p value < 0,10 ont été sélectionnées comme co-variables pour l'analyse multivariée. Tous les tests étaient bilatéraux et les p values < 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives.

## **Résultats**

### **Population et tumeurs**

La population comportait 372 patients ayant un carcinome épidermoïde des VADS, dont 79 % d'hommes. La moyenne d'âge était de 63 ans, avec des âges s'étendant de 24 ans à 97 ans. Les tumeurs étaient localisées dans l'oropharynx, l'hypopharynx, le nasopharynx, le larynx et la cavité buccale respectivement dans 36 %, 12 %, 16 %, 41 % et 8 % des cas. Les tumeurs étaient localement avancées (T3-T4) dans 55 % des cas et il existait un envahissement ganglionnaire dans 51 % des cas. Une consommation tabagique était retrouvée dans 79 % des cas, dont 90 % de cas avec une consommation supérieure à 20 paquets-années (une consommation d'un paquet-année correspond à un paquet fumé par jour pendant un an). Les caractéristiques cliniques et pathologiques des patients sont résumées dans le Tableau 1.

### **Détection de l'HPV dans les CEVADS**

Le virus HPV a été détecté chez 27 % des patients (100 sur 372), par technique PCR. La prévalence du virus HPV dans les différents sites tumoraux était : 46,2 % (62 sur 134) des tumeurs oropharyngées ; 10,9 % (5 sur 46) des tumeurs hypopharyngées ; 100 % (6 sur 6) des tumeurs nasopharyngées ; 14,4 % (22 sur 153) des tumeurs laryngées ; 13,8 % (4 sur 29) des tumeurs de la cavité buccale. Le génotype HPV16 était le plus représenté (84 %). Les autres génotypes étaient les HPV11 (3 %) et HPV39 (2 %). Les génotypes 26, 35, 56 et 66 ont été détectés une seule fois, tous dans des tumeurs différentes. Quatre cas comportaient au moins deux génotypes viraux : deux cas avec l'association 16+35, un cas avec l'association 11+73 et un cas avec l'association 33+52+54. Tous les virus détectés étaient des HPV haut risque, à l'exception de quatre cas comportant des HPV bas risque (trois cas avec un HPV11 et un cas avec l'association 11+73). Ces HPV bas risque ont été mis en évidence dans le nasopharynx (n=1), dans le larynx (n=2) et dans la cavité orale (n=1).

L'immunomarquage anti-P16 était disponible pour l'ensemble des cas de la série. Parmi les 62 cas de carcinomes oropharyngés avec une PCR HPV positive, 51 cas (82 %) étaient p16 positifs et 11 cas (18 %) étaient p16 négatifs. Inversement, parmi les 72 cas de cancers oropharyngés avec une PCR HPV négative, 64 cas (89 %) étaient p16 négatifs et 8 cas (11 %) étaient p16 positifs. Parmi les 37 cas non-oropharyngés avec une PCR HPV positive, 21 cas (57 %) étaient p16 négatifs et 16 cas (43 %) étaient p16 positifs. A noter que, parmi les 197 cas non-oropharyngés avec une PCR HPV négative, 171 cas (87 %) étaient p16 négatifs et 26 (13 %) étaient p16 positifs.

### **Facteurs cliniques et pathologiques associés aux CEVADS HPV positifs**

Les tumeurs viro-induites présentaient des caractéristiques cliniques et pathologiques particulières. (Table 2).

Les facteurs significativement associés au statut HPV positif des tumeurs étaient : l'absence de tabagisme, la localisation oropharyngée des tumeurs, la présence d'un envahissement ganglionnaire,



le caractère peu différencié non kératinisant des tumeurs, la présence d'un immunomarquage anti-p16 positif.

L'âge, le sexe et le stade tumoral des tumeurs n'étaient pas associés au statut HPV des tumeurs.

Lors de l'analyse multivariée, la présence d'une exposition tabagique, la topographie oropharyngée des tumeurs, et le type histologique PDNK restaient associés au statut HPV. En revanche, la présence d'un envahissement ganglionnaire n'était plus associée au statut HPV (Table 3).

Dans le sous-groupe des tumeurs oropharyngées (n=134, données non montrées), le tabac ( $p < 0,001$ ), l'envahissement ganglionnaire ( $p < 0,001$ ) et le type histologique peu différencié non kératinisant ( $p < 0,001$ ) étaient significativement associés au statut HPV positif. Ces associations persistaient avec des p-values comparables en analyse multivariée.

#### **Les carcinomes épidermoïdes oropharyngés liés au virus HPV ont une meilleure survie**

La médiane de suivi des patients avec un carcinome épidermoïde oropharyngé était de 47 mois (intervalle interquartile de 43 à 50 mois). Au cours du suivi, on observait 40 morts, 26 et 14 dans les groupes cancers HPV négatifs et HPV positifs, respectivement. L'analyse selon Kaplan-Meier montrait que les patients ayant une tumeur HPV positive avaient une survie significativement prolongée par rapport à ceux ayant une tumeur HPV négative ( $p = 0,0028$  ; test du log-rank, Figure 2). Les taux de survie à 3 ans étaient de 56 % (IC95%, 44 % - 71 %) dans le groupe HPV négatif et de 79 % (68 % - 90 %) dans le groupe HPV positif.

En analyse univariée (modèle de Cox), le groupe HPV positif avait une survie globale significativement prolongée par rapport au groupe HPV négatif ( $p = 0,004$ ). Hormis la consommation tabagique ( $p = 0,046$ ), les autres facteurs n'avaient pas de valeur pronostique. En analyse multivariée, seul le statut HPV conservait un impact pronostique sur la survie ( $p = 0,026$ ). Dans cette population, le choix de traitement par radiothérapie n'était pas indépendant mais était influencé par la présence ou non du virus HPV dans les échantillons tumoraux ; cette variable n'a donc pas été incluse dans le modèle de Cox. Ces résultats sont repris dans le Tableau 4.

## **Les patients atteints de carcinomes épidermoïdes non-oropharyngés ont une survie similaire quel que soit leur statut HPV**

La médiane de suivi des patients avec un carcinome épidermoïde non-oropharyngé était de 45 mois (intervalle interquartile de 41 à 46 mois). Au cours du suivi, on observait 56 morts, dont 47 et 9 dans les groupes HPV négatifs (n=197) et HPV positifs (n=38), respectivement. L'analyse selon Kaplan-Meier montrait que les patients ayant une tumeur non-oropharyngée avaient une survie similaire quel que soit leur statut HPV (p = 0,78, test du log-rank, Figure 3). Les taux de survie à 3 ans étaient de 77 % (IC95%, 71 % - 84 %) dans le groupe HPV négatif et de 78 % (64 % - 94 %) dans le groupe HPV positif.

## **DISCUSSION**

Comme mentionné dans la dernière édition de la classification TNM pour les cancers des voies aériennes supérieures (Union for International Cancer Control), les patients ayant un carcinome oropharyngé lié à l'HPV ont un meilleur pronostic que ceux ayant un cancer oropharyngé non lié à l'HPV [20]. Pourtant, dans la population générale française, cet avantage pronostique pourrait ne pas être aussi important compte tenu de la forte proportion de patients ayant une consommation tabagique marquée. D'autre part, dans ce contexte, il est à noter que les données de la littérature française concernant les caractéristiques de l'infection par HPV dans les carcinomes des VADS sont peu nombreuses [13,21–23]. Ainsi, notre travail permet de préciser les données épidémiologiques de l'infection par le papillomavirus dans une population française de patients ayant un carcinome épidermoïde, toutes localisations anatomiques confondues, c'est-à-dire pour les localisations oropharyngées et non-oropharyngées. Cette étude permet tout d'abord de confirmer avec notre cohorte, que la présence d'une infection HPV dans les carcinomes oropharyngés constitue un facteur pronostique indépendant associé à une survie prolongée.

Dans cette cohorte unicentrique de patients français ayant un carcinome épidermoïde des VADS, dans les tumeurs oropharyngées, le taux d'infection HPV était de 46 %, ce qui est cohérent avec les études précédentes, notamment américaines [5,24,25]. Les données de la littérature française sont rares et hétérogènes en termes de résultats, et reposent essentiellement sur les études menées par St Guily et al. et Mirghani et al. [12,13]. Ces deux études multicentriques se sont focalisées sur les carcinomes oropharyngés et ont respectivement retrouvé des taux d'infection HPV de 26 % et 43 % dans les tumeurs. La différence observée dans les taux d'infection par HPV dans les études de St Guily et al. et Mirghani et al. peut s'expliquer par des approches de détection du virus différentes. L'équipe de St Guily et al. a utilisé des techniques d'analyse PCR sur des prélèvements congelés, alors que l'équipe de Mirghani et al. a utilisé uniquement des approches morphologiques basées sur un tri par immunomarquage anti-p16 suivi d'une hybridation *in situ* ciblant l'ADN pour les cas p16 positifs. Cette dernière approche est relativement spécifique si l'on considère les données de l'étude de Augustin et al. [7], cependant notre étude souligne que la stratification première par p16 fait courir le risque de ne pas inclure les rares patients P16- et PCR HPV+ (18 % dans la présente étude) ayant des cancers oropharyngés. Nos résultats, basés sur une analyse PCR sur des prélèvements fixés, se rapprochent plus de ceux de Mirghani et al. avec un taux d'infection HPV de 46 %. Notre étude est plus homogène car monocentrique, mais peut-être moins représentative du paysage français, car elle n'a inclus que les cas diagnostiqués à l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Si l'on compare nos résultats aux études américaines, on observe que le taux d'infection HPV dans les carcinomes oropharyngés est légèrement inférieur dans notre étude (46 %) par rapport à celui rapporté par Gillison (57 %). Cette différence peut être liée à un biais d'échantillonnage ou à des expositions différentes aux facteurs de risque des carcinomes oropharyngés (tabac, habitus sexuels). Dans les carcinomes oropharyngés, toutes les infections HPV étaient associées à des HPV haut risque, ce qui correspond aux données de la littérature [7,25,26]. Tout comme décrit par d'autres auteurs, l'immunomarquage anti-P16 semble être un outil sensible de détection d'infection à HPV haut risque

dans les carcinomes oropharyngés puisqu'il existe une association significative entre ces deux variables ( $p < 0,001$ ) [27,28].

Tout comme dans l'étude de Gillison et al. [24], nous avons observé que la présence d'une infection virale HPV était associée à l'absence de consommation tabagique, aux localisations tumorales oropharyngées, à un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic, et au sous-type histologique peu différencié non-kératinisant. Nous nous attendions à observer des tumeurs HPV induites significativement plus fréquemment chez les jeunes patients, mais ceci n'a pas été le cas. En effet, la moyenne d'âge des patients ayant un carcinome épidermoïde oropharyngé HPV induit est relativement élevée dans notre population (61,4 ans) par rapport à celle observée dans le travail réalisé par Ang et al. (53,5 ans) [25]. Ceci pourrait s'expliquer peut-être par des habitudes sexuelles différentes ou à d'autres causes non encore établies. Tout comme dans notre travail, les études françaises de Mirghani et al et St Guili et al. ne retrouvent pas non plus de différences significatives entre les âges des patients ayant des carcinomes oropharyngés liés ou non à l'HPV.

Nous avons observé un certain nombre de cas HPV positifs et p16 négatifs : 11 cas sur 62 cas oropharyngés (18 %) et 21 cas sur 37 cas non-oropharyngés (57 %). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette discordance. Tout d'abord, la PCR utilisée pour définir le statut HPV des tumeurs est capable de détecter les HPV à faible risque oncogène notamment les HPV11, ceux-ci ne sont pas toujours associés à une surexpression de p16. Notons que seulement deux cas présentaient ces caractéristiques (deux cas non-oropharyngés HPV11). L'hétérogénéité tumorale peut également expliquer la présence de cas HPV positifs et p16 négatifs car de petits prélèvements biopsiques pourraient intéresser une zone focalement négative dans une tumeur globalement positive pour l'anticorps anti-p16, d'autant plus qu'un marquage nucléaire et cytoplasmique de plus de 70% des cellules tumorales est préconisé pour rapporter une tumeur comme étant p16 positive [29,30]. Pourtant, certains auteurs ont montré qu'un marquage nucléaire et cytoplasmique de 50 % à 70 % des cellules tumorales pourrait avoir valeur de positivité avec un comportement biologique et

clinique similaire aux tumeurs exprimant la p16 dans plus de 70 % des cellules [31]. Ainsi le seuil de positivité de 70 % des cellules tumorales, notamment sur prélèvements biopsiques pourrait générer des faux négatifs. Récemment, Lewis et al. ont montré qu'un retard de fixation pouvait être responsable d'une perte artéfactuelle de l'immunomarquage anti-p16 par autolyse tissulaire. Dans ce travail, de façon intéressante, l'hybridation *in situ* ciblant l'ARN restait positive quelque soient les conditions de fixation [32]. Enfin, des modifications épigénétiques pourraient être responsables de l'extinction secondaire de la protéine p16, par hyperméthylation du gène codant la protéine p16 [33].

Les données de la littérature concernant la survie des patients français ayant un carcinome épidermoïde des VADS sont également assez peu nombreuses avec deux études spécifiques concernant les carcinomes oropharyngés et montrant que les carcinomes oropharyngés HPV-induits sont associés à une meilleure survie [12,13]. Notre étude confirme ces résultats : que les patients soient fumeurs (90 % de fumeurs à plus de 20 paquets-années dans notre série) ou non-fumeurs, l'infection par un HPV oncogène reste un facteur de meilleur pronostic chez les patients ayant un carcinome épidermoïde oropharyngé. Dans une étude européenne comptant 153 carcinomes oropharyngés, Anantharaman et al. [34] ont aussi suggéré une association entre un statut HPV positif et une survie prolongée, mais cette association n'était pas significative (HR=0,66 ; IC95%=0,43-1,02). Notons toutefois que la population étudiée dans cette étude était très hétérogène provenant de plusieurs pays (Italie, Allemagne, Grèce, République Tchèque, etc...). D'autre part, la méthodologie de recueil des données de suivi n'était pas uniforme.

Un travail récent mené par Mirghani et al. a montré l'effet négatif du tabac sur la survie dans une population française de 282 tumeurs oropharyngées p16 positives [35]. D'après les auteurs, l'histoire de la consommation tabagique serait le facteur pronostique le plus important chez les malades ayant un carcinome épidermoïde oropharyngé p16 positif. Ces données soulignent bien l'importance

d'étudier l'impact du virus HPV dans chaque pays voire région, en fonction des données épidémiologiques locales, notamment habitudes sexuelles et consommation tabagique.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de pronostic entre les patients ayant une tumeur non-oropharyngée HPV-positif et les patients ayant une tumeur non-oropharyngée HPV-négative. Il semble nécessaire de démembrer ce groupe de tumeurs non-oropharyngées car il s'agit d'un groupe hétérogène comportant des localisations différentes (larynx, hypopharynx, cavité buccale et nasopharynx) dont le pronostic peut être par conséquent variable. De plus, en fonction du stade tumoral, le virus HPV pourrait avoir un rôle pronostique ou non, une étude récente montrant que les carcinomes non-oropharyngés avancés au stade métastatique pourraient avoir un meilleur pronostic en cas de statut HPV positif [37]. Pour comprendre le rôle du virus HPV dans le développement des tumeurs non-oropharyngées, il serait intéressant de réaliser des études spécifiques pour chaque localisation. Concernant les tumeurs laryngées qui sont les tumeurs non-oropharyngées les plus fréquentes (environ quatre fois plus de tumeurs laryngées que de tumeurs hypopharyngées dans notre série), les données de la littérature sont hétérogènes avec des études rapportant un rôle protecteur du virus HPV vis-à-vis de la survie globale [38,39] et d'autres ne conférant pas de rôle pronostique du virus HPV [40].

De façon intéressante, nous avons observé que les 6 tumeurs nasopharyngées incluses dans notre étude étaient toutes porteuses d'un HPV oncogène de génotype HPV16. Une étude récente a rapporté qu'environ un tiers des carcinomes nasopharyngés étaient associés à la présence d'une infection HPV, sans mettre en évidence des différences de pronostic entre les tumeurs HPV positives et négatives. Néanmoins, cette étude basée sur une étude de registre ne précise pas quels tests HPV ont été utilisés [41]. Une autre étude de registre récente a rapporté un taux d'infection HPV similaire (32 %). Dans cette étude, les auteurs ont précisé que les tests utilisés étaient l'immunomarquage anti-p16 et ou les méthodes d'hybridation in situ ciblant les génotypes oncogènes d'HPV [42]. Également dans cette étude, le statut HPV n'avait pas d'impact sur la survie des malades. Les

données récentes de la littérature sont en fait très peu nombreuses et basées sur des études de registre, ce qui rend difficile l'étude du rôle du virus HPV dans le développement des carcinomes nasopharyngés.

Nous avons trouvé un certain nombre de cas de cancers non-oropharyngés avec une infection par HPV haut risque (PCR) mais sans signe d'activité oncogénique (hybridation *in situ* anti-ARN négative) : 33 cas de carcinomes non-oropharyngés comportaient un HPV à haut risque et seulement 14 d'entre eux avaient une hybridation anti-ARN positive (données non montrées). On peut logiquement se demander si les cas étant transcriptionnellement actifs ne pourraient pas avoir un meilleur pronostic que les carcinomes HPV négatifs et transcriptionnellement inactifs. Une question corolaire est soulevée, à savoir quels mécanismes sous-tendent l'absence d'activité oncogénique d'HPV à haut risque (HPV16 par exemple) dans certaines localisations non-oropharyngées (propriétés locales de la muqueuse, interactions avec d'autres protéines, mécanismes épigénétiques) ? Pour tenter de répondre à ces questions, il serait intéressant de coupler les données de PCR et les données d'hybridation *in situ* anti-ARN dans les différentes localisations de carcinomes non-oropharyngés, mais ceci nécessite probablement un travail multicentrique pour obtenir un nombre de cas important afin d'augmenter la puissance statistique d'étude de la survie.

En conclusion, ce travail précise les données démographiques, pathologiques et pronostiques associées à la présence d'une infection HPV dans les carcinomes épidermoïdes des voies aériennes supérieures dans une série unicentrique homogène de patients français. Nous observons que les facteurs cliniques et pathologiques associés à la présence du virus HPV sont comparables à ceux rapportés précédemment dans les études américaines. Enfin le bon pronostic des cancers liés à l'HPV dans l'oropharynx persiste malgré un tabagisme important dans la population française.

## REFERENCES :

- [1] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1944–56.
- [2] Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers 2000;92.
- [3] Chaturvedi AK, Engels E a, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:612–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1713>.
- [4] Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:724–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6833a3>.
- [5] Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology* 2010;11:781–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6).
- [6] Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28:2386–98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx304>.
- [7] Augustin J, Mandavit M, Outh-Gauer S, Grard O, Gasne C, Lépine C, et al. HPV RNA CISH score identifies two prognostic groups in a p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma population. *Mod Pathol* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0090-y>.
- [8] Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Nuovo GJ, Li M, Dunne A, Kawachi N, et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol* 2011;24:1295–305. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.91>.
- [9] Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, He X, Pickard R, Koluder M, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol* 2012;36:945–54. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318253a2d1>.
- [10] Qureishi A, Mawby T, Fraser L, Shah KA, Møller H, Winter S. Current and future techniques for human papilloma virus (HPV) testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:2675–83. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4503-1>.
- [11] Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncology* 2015;51:229–236. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.011>.



- [12] Mirghani H, Bellera C, Delaye J, Dolivet G, Fakhry N, Bozec A, et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiology* 2019;61:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.05.007>.
- [13] Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, Périé S, Schultz P, Barry B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncology* 2017;67:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.01.012>.
- [14] Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, Struijk L, Van Doorn LJ, Quint W, et al. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: A cancer registry-based study. *International Journal of Cancer* 2012;131:1179–1186. <https://doi.org/10.1002/ijc.26500>.
- [15] El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. WHO classification of head and neck tumours. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- [16] Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I, Psyrris A. Diagnostic Tumor Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in the Clinical Setting. *Front Oncol* 2019;9:827. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00827>.
- [17] Bhatia A, Burtneiss B. Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer: Defining Risk Groups and Clinical Trials. *JCO* 2015;33:3243–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2358>.
- [18] Masterson L, Moualed D, Wei Z, Howard JEF, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma : A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.001>.
- [19] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Somerset: Wiley; 2011.
- [20] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- [21] St Guily JL, Jacquard A-C, Prétet J-L, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France—The EDiTH VI study. *Journal of Clinical Virology* 2011;51:100–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.03.003>.
- [22] Mirghani H, Casiraghi O, Guerlain J, Amen F, He M-X, Ma X-J, et al. Diagnosis of HPV driven oropharyngeal cancers: Comparing p16 based algorithms with the RNAscope HPV-test. *Oral Oncology* 2016;62:101–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.009>.
- [23] Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncology* 2015;51:229–36. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.011>.
- [24] Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709–20.
- [25] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;363:24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
- [26] 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. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:4294–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
- [27] Craig SG, Anderson LA, Moran M, Graham L, Currie K, Rooney K, et al. Comparison of molecular assays for HPV testing in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a population-based study in Northern Ireland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0538>.
- [28] Augustin J, Outh-Gauer S, Mandavit M, Gasne C, Grard O, Denize T, et al. Evaluation of the efficacy of the 4 tests (p16 immunohistochemistry, polymerase chain reaction, DNA, and RNA in situ hybridization) to evaluate a human papillomavirus infection in head and neck cancers: a cohort of 348 French squamous cell carcinomas. *Hum Pathol* 2018;78:63–71. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.04.006>.

- [29] Seethala RR, Bullock MJ, Carlson DL, Ferris RL, Harrison LB. CAP Cancer Protocol Pharynx - cp-pharynx-17protocol-4000.pdf. College of American Pathologists - Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Cancers of the Pharynx, Version 4000 2017. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-pharynx-17protocol-4000.pdf> (accessed August 15, 2017).
- [30] Lewis JS, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:559–97. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP>.
- [31] Hong A, Jones D, Chatfield M, Soon Lee C, Zhang M, Clark J, et al. HPV Status of Oropharyngeal Cancer by Combination HPV DNA/p16 Testing: Biological Relevance of Discordant Results. *Ann Surg Oncol* 2013;20:450–8. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2778-4>.
- [32] Lewis JS, Barnett SB, Mannion K, Mehrad M. Tissue Fixation Conditions for p16 Immunohistochemistry and Human Papillomavirus RNA In Situ Hybridization in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck Pathol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01090-6>.
- [33] Nuovo GJ, Plaia TW, Belinsky SA, Baylin SB, Herman JG. In situ detection of the hypermethylation-induced inactivation of the p16 gene as an early event in oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12754–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.22.12754>.
- [34] Anantharaman D, Billot A, Waterboer T, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Lagiou P, et al. Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe. *Oral Oncology* 2018;81:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.016>.
- [35] Mirghani H, Leroy C, Chekourry Y, Casiraghi O, Aupérin A, Tao Y, et al. Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes? *Oral Oncology* 2018;82:131–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.05.007>.
- [36] Ruuskanen M, Irjala H, Minn H, Vahlberg T, Randen-Brady R, Hagström J, et al. Epstein-Barr virus and human papillomaviruses as favorable prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma: A nationwide study in Finland. *Head Neck* 2019;41:349–57. <https://doi.org/10.1002/hed.25450>.
- [37] Burr AR, Harari PM, Ko HC, Chen S, Yu M, Baschnagel AM, et al. HPV impacts survival of stage IVC non-oropharyngeal HNSCC cancer patients. *Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018;3. <https://doi.org/10.15761/OHNS.1000160>.
- [38] Wang H, Wei J, Wang B, Meng L, Xin Y, Dong L, et al. Role of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of cohort study. *Cancer Med* 2020;9:204–14. <https://doi.org/10.1002/cam4.2712>.
- [39] Tong F, Geng J, Yan B, Lou H, Chen X, Duan C, et al. Prevalence and Prognostic Significance of HPV in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma in Northeast China. *Cell Physiol Biochem* 2018;49:206–16. <https://doi.org/10.1159/000492858>.
- [40] Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2017;123:1566–75. <https://doi.org/10.1002/cncr.30353>.
- [41] Wotman M, Oh EJ, Ahn S, Kraus D, Costantino P, Tham T. HPV status in patients with nasopharyngeal carcinoma in the United States: A SEER database study. *Am J Otolaryngol* 2019;40:705–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.06.007>.
- [42] Verma V, Simone CB, Lin C. Human papillomavirus and nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2018;40:696–706. <https://doi.org/10.1002/hed.24978>.

## **LEGENDES**

### **Tableaux :**

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et pathologiques de la population d'étude

Tableau 2 : caractéristiques cliniques et pathologiques de la population d'étude selon le statut HPV, analyse univariée

Tableau 3 : analyse multivariée des facteurs associés à la présence d'HPV dans la population d'étude (régression logistique)

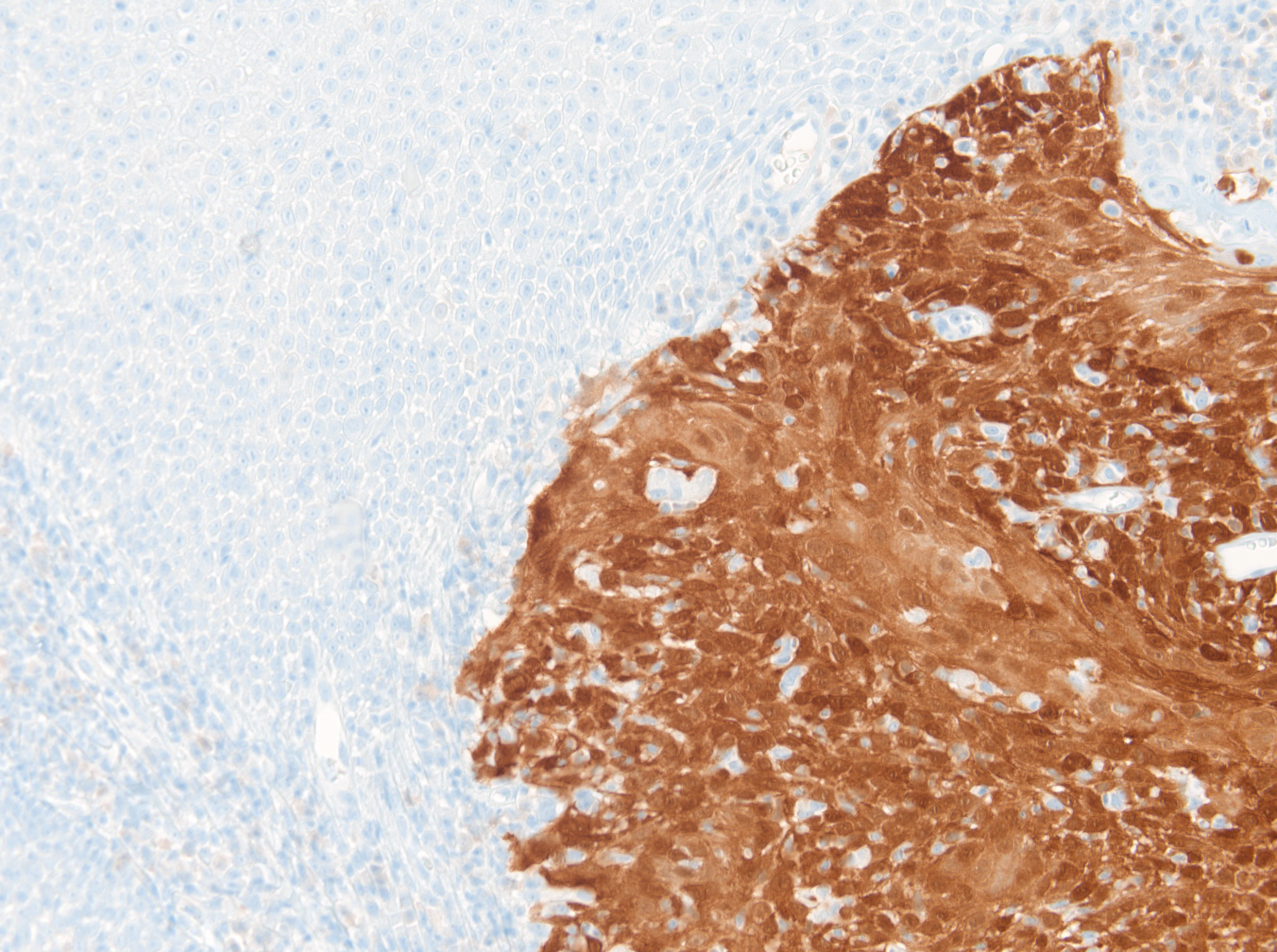
Tableau 4: Facteurs associés au risque de décès dans la population de carcinomes oropharyngé (analyses univariée et multivariée).

### **Figures :**

Figure 1 : Exemple d'immunomarquage anti-p16 positif : marquage fort et diffus, cytoplasmique et nucléaire, dans la quasi-totalité des cellules tumorales (x20).

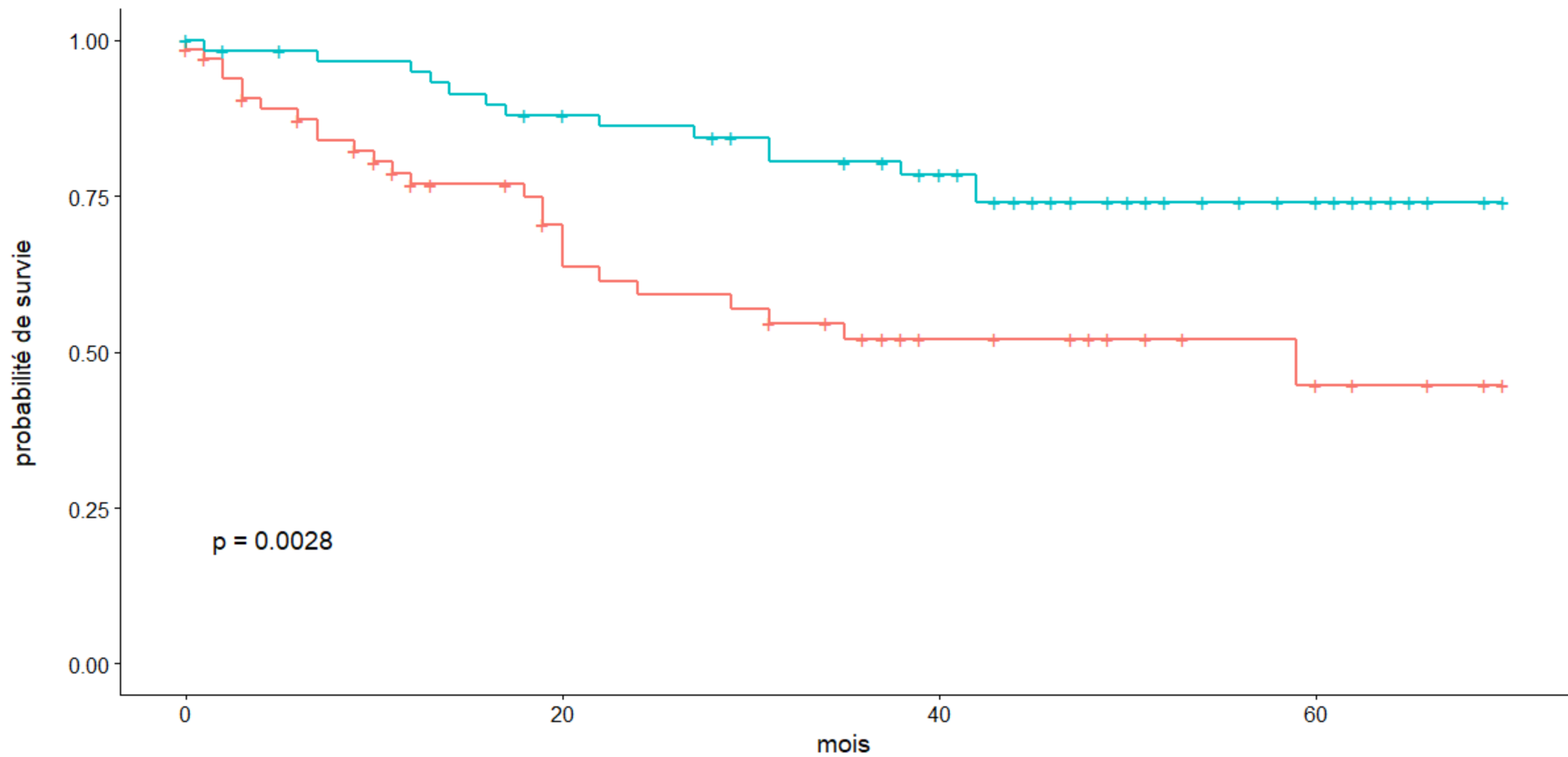
Figure 2 : Courbes de survie des malades ayant un carcinome épidermoïde oropharyngé, selon leur statut HPV déterminé par PCR (Kaplan-Meier).

Figure 3 : Courbes de survie des malades ayant un carcinome épidermoïde non-oropharyngé, selon leur statut HPV déterminé par PCR (Kaplan-Meier).



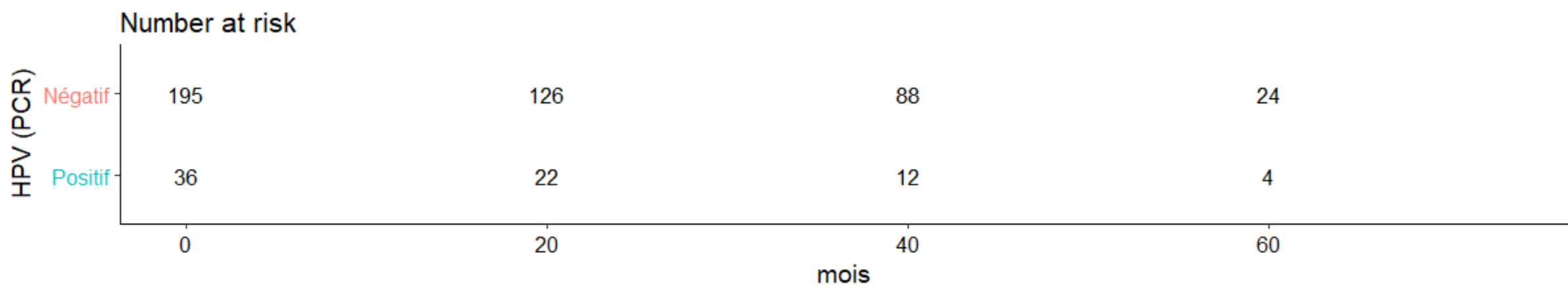
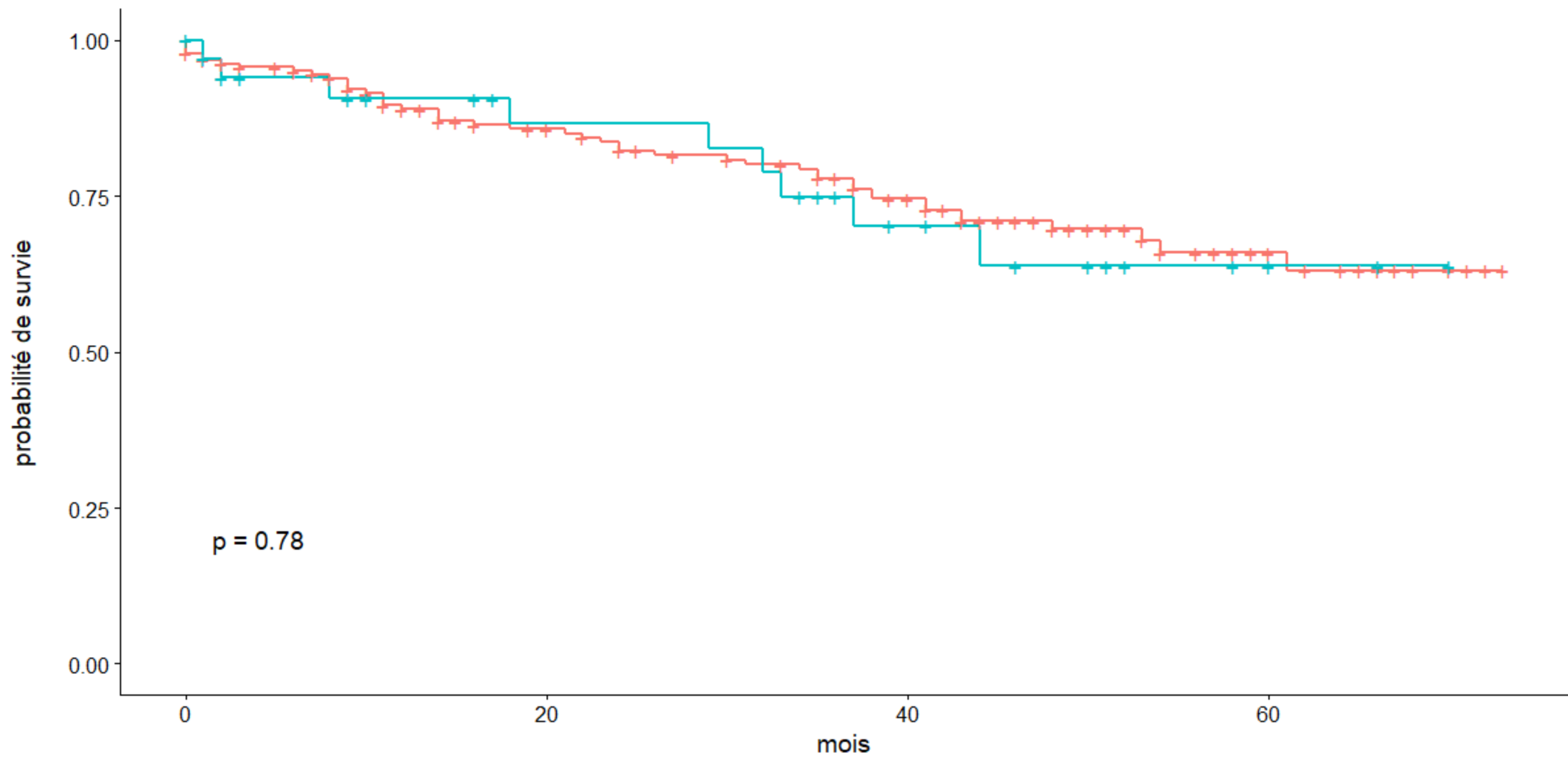
# CE oropharyngés, selon le statut HPV (PCR)

HPV (PCR) + Négatif + Positif



# CE non oropharyngés, selon le statut HPV (PCR)

HPV (PCR) + Négatif + Positif



**Tableau 1 : caractéristiques cliniques et pathologiques de la population d'étude**

	Population
<i>Nombre de patients (n)</i>	372
<i>Age</i>	
Moyenne	63
Intervalle	24-97
<i>Sexe (n,%)</i>	
Femme	73 (21)
Homme	93 (79)
<i>Tabagisme</i>	
Non	38 (10)
Oui	294 (79)
< 10 paquets-années	264 (71)
10 à 20 paquets-années	13 (3)
>20 paquets années	17 (5)
	NA 40 (11)
<i>Localisation (n,%)</i>	
Oropharynx	134 (36)
Hors Oropharynx	
Hypopharynx	46 (12)
Nasopharynx	6 (2)
Larynx	153 (41)
Cavité buccale	29 (8)
Incertaine selon données radiologiques et cliniques	4 (1)
<i>Stade tumoral* (n,%)</i>	
T1-T2	156 (42)
T3-T4	105 (55)
	NA 11 (3)
<i>Envahissement ganglionnaire (n,%)</i>	
Non	169 (45)
Oui	190 (51)
NA	13 (3)
<i>Type histologique (n,%)</i>	
Non-PDNK	323 (87)
PDNK	35 (9)
	NA 14 (4)

(\* ) Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (7ème édition)

NA : données manquantes

**Tableau 2 : caractéristiques cliniques et pathologiques de la population d'étude selon le statut HPV. Analyse univariée**

	Tumeurs HPV négatives	Tumeurs HPV positives	p-value
<i>Nombre de patients (n,%)</i>	272 (73)	100 (27)	
<i>Age</i>			0.19
Moyenne	63.7	62	
Intervalle	42-97	24-96	
<i>Sexe (n,%)</i>			0.83
Femme	57 (21)	22 (22)	
Homme	215 (79)	78 (78)	
<i>Tabagisme (n,%)</i>			< 10 <sup>-5</sup>
Non	15 (5)	23 (23)	
Oui	224 (82)	70 (70)	
	NA	33 (12)	0 (0)
<i>Localisation (n,%)</i>			< 10 <sup>-5</sup>
Oropharynx	72 (26)	62 (62)	
Hors Oropharynx			
Hypopharynx	41 (15)	5 (5)	
Nasopharynx	0 (0)	6 (6)	
Larynx	131 (48)	22 (22)	
Cavité buccale	25 (9)	4 (4)	
Incertaine selon données radiologiques et cliniques	3 (1)	1 (1)	
<i>Stade tumoral* (n,%)</i>			0.98
T1-T2	114 (42)	42 (42)	
T3-T4	150 (55)	55 (55)	
	NA	8 (3)	3 (3)
<i>Envahissement ganglionnaire (n,%)</i>			2.10 <sup>-4</sup>
Non	139 (51)	30 (30)	
Oui	123 (45)	67 (67)	
	NA	10 (4)	3 (3)
<i>Type histologique (n,%)</i>			< 10 <sup>-5</sup>
Non-PDNK	255 (79)	68 (68)	
PDNK	10 (29)	25 (25)	
	NA	7 (0,5)	7 (7)
<i>p16 (n,%)</i>			
Oropharynx			< 10 <sup>-5</sup>
Positif	8 (11)	51 (82)	
Négatif	64 (89)	11 (18)	
Hors Oropharynx			7.10 <sup>-5</sup>
Positif	26 (13)	16 (43)	
Négatif	171 (87)	21 (57)	

(\* ) Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (7ème édition)

NA : données manquantes



**Tableau 3 : analyse multivariée des facteurs associés à la présence d'HPV dans la population d'étude (régression logistique)**

<i>Variable</i>	<i>p</i>
Tabagisme (oui / non)	<b>&lt;10<sup>-5</sup></b>
Localisation (oropharynx / hors oropharynx)	<b>0.014</b>
Envahissement ganglionnaire (oui / non)	0.15
Type histologique ( PDNK/non-PDNK)	<b>&lt;10<sup>-5</sup></b>

*PDNK: peu différencié non-kératinisant*

**Tableau 4: Facteurs associés au risque de décès dans la population de carcinomes oropharyngés**

	modèle de Cox (univarié)		modèle de Cox (multivarié)	
	HR	<i>p value</i>	aHR	<i>p value</i>
<b>Statut HPV (PCR)</b>				
Négatif	Ref		Ref	
Positif	0,38 (0,20-0,74)	<b>0.004</b>	0,46 (0,23-0,91)	<b>0.026</b>
<b>Sexe</b>				
Femme	Ref			
Homme	0,88 (0,43-1,80)	0.73		
<b>Stade T</b>				
T1-T2	Ref			
T3-T4	1,29 (0,64-2,63)	0.48		
<b>Stade N</b>				
N0	Ref			
N+	1 (0,39-2,60)	0.99		
<b>Consommation tabagique</b>				
Non	Ref		Ref	
Oui	3,33 (1,02-10,82)	<b>0.046</b>	2,43 (0,72-8,2)	0.15
<b>Age, années</b>				
<60				
≥60	1,49 (0,80-2,79)	0.21		