

Adénopathie cervicale métastatique de carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé: stratégie diagnostique et thérapeutique

Pauline Podeur

▶ To cite this version:

Pauline Podeur. Adénopathie cervicale métastatique de carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé : stratégie diagnostique et thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02049239

HAL Id: dumas-02049239 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02049239

Submitted on 26 Feb 2019

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.



Adénopathie cervicale métastatique de carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé :

stratégie diagnostique et thérapeutique.

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Octobre 2018

Par Madame Pauline PODEUR épouse REYNIER

Née le 12 mars 1988 à Castres (81)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Bordeaux

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DESSI Patrick

Monsieur le Professeur FAKHRY Nicolas

Monsieur le Professeur GIOVANNI Antoine

Monsieur le Docteur DELGRANDE Jean

Madame le Docteur ALLALI Laure

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président: Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen: Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs: * aux Etudes : Jean-Michel VITON

* à la Recherche : Jean-Louis MEGE

* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART

* aux Enseignements Hospitaliers: Patrick VILLANI

* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI

* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH

* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission: * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET

* 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD

* 3^{eme} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN

* DU-DIU: Véronique VITTON

* Stages Hospitaliers: Franck THUNY

* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ

* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS

* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC

* Relations Internationales: Philippe PAROLA

* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service: * Communication : Laetitia DELOUIS

* Examens : Caroline MOUTTET * Logistique : Joëlle FRAVEGA * Maintenance : Philippe KOCK * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND M. André ALI CHERIF

M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge MM FIGARELLA Jacques

ALDIGHIERI René FONTES Michel
ALESSANDRINI Pierre FRANCOIS Georges
ALLIEZ Bernard FUENTES Pierre
AQUARON Robert GABRIEL Bernard
ARGEME Maxime GALINIER Louis
ASSADOURIAN Robert GALLAIS Hervé
AUFFRAY Jean-Pierre GAMERRE Marc

AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
GAMERE Mail
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond

BARDOT André GEROLAMI-SANTANDREA André

BERARD Pierre GIUDICELLI Roger
BERGOIN Maurice GIUDICELLI Sébastien
BERNARD Dominique GOUDARD Alain
BERNARD Jean-Louis GOUIN François
BERNARD Pierre-Marie GRISOLI François
BERTRAND Edmond GROULIER Pierre

BISSET Jean-Pierre HADIDA/SAYAG Jacqueline

BLANC Bernard HASSOUN Jacques

BLANC Jean-Louis

BOLLINI Gérard

BONGRAND Pierre

HEIM Marc

HOUEL Jean

HUGUET Jean-François

BONNEAU Henri JAQUET Philippe
BONNOIT Jean JAMMES Yves
BORY Michel JOUVE Paulette
BOTTA Alain JUHAN Claude
BOURGEADE Augustin JUIN Pierre

BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René

JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

BRUNET Christian

BUREAU Henri

CAMBOULIVES Jean

CANNONI Maurice

CARTOUZOU Guy

LAFFARGUE Pierre

LAUGIER René

LEVY Samuel

LOUCHET Edmond

LOUIS René

CHAMLIAN Albert MAGALON Guy
CHARREL Michel MAGNAN Jacques

CHAUVEL Patrick MALLAN- MANCINI Josette

CHOUX Maurice MALMEJAC Claude
CIANFARANI François MATTEI Jean François
CLEMENT Robert MERCIER Claude
COMBALBERT André METGE Paul

CONTE-DEVOLX Bernard MICHOTEY Georges

CORRIOL lacques MILLET YVes

CORRIOL Jacques MILLET Yves COULANGE Christian MIRANDA François MONFORT Gérard DALMAS Henri DE MICO Philippe MONGES André **DELARQUE Alain** MONGIN Maurice **DEVIN Robert** MONTIES Jean-Raoul NAZARIAN Serge **DEVRED Philippe** DJIANE Pierre NICOLI René **DONNET Vincent NOIRCLERC Michel DUCASSOU Jacques OLMER Michel**

DUFOUR Michel OREHEK Jean
DUMON Henri PAPY Jean-Jacques
FARNARIER Georges PAULIN Raymond
FAVRE Roger PELOUX Yves
FIECHI Marius PENAUD Antony

MM PENE Pierre

PIANA Lucien

PICAUD Robert

PIGNOL Fernand

POGGI Louis

POITOUT Dominique

PONCET Michel

POUGET Jean

PRIVAT Yvan

QUILICHINI Francis

RANQUE Jacques

RANQUE Philippe

RICHAUD Christian

ROCHAT Hervé

ROHNER Jean-Jacques

ROUX Hubert

ROUX Michel

RUFO Marcel

SAHEL José

SALAMON Georges

SALDUCCI Jacques

SAN MARCO Jean-Louis

SANKALE Marc

SARACCO Jacques

SARLES Jean-Claude

SASTRE Bernard

SCHIANO Alain

SCOTTO Jean-Claude

SEBAHOUN Gérard

SERMENT Gérard

SERRATRICE Georges

SOULAYROL René

STAHL André

TAMALET Jacques

TARANGER-CHARPIN Colette

THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel

VAGUE Philippe

VAGUE/JUHAN Irène

VANUXEM Paul

VERVLOET Daniel

VIALETTES Bernard

WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)

CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)

T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)

Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)

Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)

C.GIBBS (U.S.A.)

J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)

R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)

M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.)

Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)

S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)

KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)

W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.)

J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs

J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs

H.G. SCHWARZACHER (Autriche)

D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs

G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs

D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs

C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.)

A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)

P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs

O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur

T. MARRIE (Canada)

Sir

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

2004

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011	D-144D-146	24 /22 /224 5
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012	AUDANIAC Jara Manual	21 /00 /2015
M. le Professeur M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles CAMBOULIVES Jean	31/08/2015 31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		_
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015	COLUMNICE Chairtina	21/00/2010
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018 31/08/2018
M. le Professeur M. le Professeur	COURAND François FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016
		22, 33, 2310

BONGRAND Pierre	31/08/2019
BOUVENOT Gilles	31/08/2017
BRUNET Christian	31/08/2019
CAU Pierre	31/08/2019
COZZONE Patrick	31/08/2017
FAVRE Roger	31/08/2017
FONTES Michel	31/08/2019
JAMMES Yves	31/08/2019
NAZARIAN Serge	31/08/2019
OLIVER Charles	31/08/2017
POITOUT Dominique	31/08/2019
SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
VIALETTES Bernard	31/08/2019
	BOUVENOT Gilles BRUNET Christian CAU Pierre COZZONE Patrick FAVRE Roger FONTES Michel JAMMES Yves NAZARIAN Serge OLIVER Charles POITOUT Dominique SEBAHOUN Gérard

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert

ALBANESE Jacques ALIMI Yves AMABILE Philippe **AMBROSI Pierre ANDRE Nicolas** ARGENSON Jean-Noël **ASTOUL Philippe** ATTARIAN Shahram

AUDOUIN Bertrand

AUQUIER Pascal AVIERINOS Jean-François AZULAY Jean-Philippe

BAILLY Daniel BARLESI Fabrice BARLIER-SETTI Anne BARTHET Marc BARTOLI Jean-Michel **BARTOLI Michel**

BARTOLIN Robert Surnombre

BARTOLOMEI Fabrice **BASTIDE** Cyrille **BENSOUSSAN** Laurent **BERBIS Philippe** BERDAH Stéphane

BERLAND Yvon Surnombre **BERNARD Jean-Paul** BEROUD Christophe BERTUCCI François **BLAISE Didier**

BLIN Olivier

BLONDEL Benjamin BONIN/GUILLAUME Sylvie

BONELLO Laurent BONNET Jean-Louis

BOTTA/FRIDLUND Danielle

BOUBLI Léon **BOYER Laurent BREGEON Fabienne BRETELLE Florence BROUQUI** Philippe **BRUDER Nicolas BRUE Thierry BRUNET Philippe BURTEY Stéphane**

CARCOPINO-TUSOLI Xavier CASANOVA Dominique CASTINETTI Frédéric **CECCALDI** Mathieu **CHABOT Jean-Michel** CHAGNAUD Christophe CHAMBOST Hervé CHAMPSAUR Pierre **CHANEZ Pascal**

CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle

CHARREL Rémi

CHARPIN Denis Surnombre CHAUMOITRE Kathia **CHIARONI Jacques CHINOT Olivier**

CHOSSEGROS Cyrille

CLAVERIE Jean-Michel Surnombre

COLLART Frédéric COSTELLO Régis **COURBIERE Blandine COWEN Didier** CRAVELLO Ludovic **CUISSET Thomas CURVALE** Georges DA FONSECA David DAHAN-ALCARAZ Laetitia

DANIEL Laurent DARMON Patrice D'ERCOLE Claude D'JOURNO Xavier DEHARO Jean-Claude **DELPERO Jean-Robert**

DENIS Danièle

DESSEIN Alain Surnombre

DESSI Patrick DISDIER Patrick DODDOLI Christophe **DRANCOURT Michel DUBUS Jean-Christophe DUFFAUD Florence DUFOUR Henry DURAND Jean-Marc DUSSOL Bertrand**

ENJALBERT Alain Surnombre

EUSEBIO Alexandre **FAKHRY Nicolas**

FAUGERE Gérard Surnombre

FELICIAN Olvier **FENOLLAR Florence**

FIGARELLA/BRANGER Dominique

FLECHER Xavier

FOURNIER Pierre-Edouard FRANCES Yves Surnombre

FUENTES Stéphane **GABERT Jean GAINNIER Marc** GARCIA Stéphane GARIBOLDI Vlad **GAUDART Jean**

GAUDY-MARQUESTE Caroline

GENTILE Stéphanie **GERBEAUX Patrick**

GEROLAMI/SANTANDREA René GILBERT/ALESSI Marie-Christine

GIORGI Roch **GIOVANNI** Antoine **GIRARD Nadine**

GIRAUD/CHABROL Brigitte **GONCALVES Anthony** GORINCOUR Guillaume GRANEL/REY Brigitte GRANVAL Philippe **GREILLIER Laurent**

GRILLO Jean-Marie Surnombre

GRIMAUD Jean-Charles GROB Jean-Jacques

GUEDJ Eric GUIEU Régis **GUIS Sandrine GUYE Maxime GUYOT Laurent** GUYS Jean-Michel **HABIB Gilbert** HARDWIGSEN Jean HARLE Jean-Robert **HOFFART Louis HOUVENAEGHEL Gilles**

JOURDE-CHICHE Noémie

JACQUIER Alexis

JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles **KARSENTY Gilles** KERBAUL François **KRAHN Martin** LAFFORGUE Pierre LAGIER Jean-Christophe LAMBAUDIE Eric LANCON Christophe

LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck LAVIEILLE Jean-Pierre LE CORROLLER Thomas

LE TREUT Yves-Patrice Surnombre

LECHEVALLIER Eric

LEGRE Régis

LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale

LEONE Marc LEONETTI Georges LEPIDI Hubert **LEVY Nicolas** MACE Loïc

MAGNAN Pierre-Edouard

MARANINCHI Dominique Surnombre

MARTIN Claude Surnombre

MATONTI Frédéric MEGE Jean-Louis MERROT Thierry

METZLER/GUILLEMAIN Catherine

MEYER/DUTOUR Anne MICCALEF/ROLL Joëlle MICHEL Fabrice MICHEL Gérard MICHELET Pierre MILH Mathieu MOAL Valérie

MONCLA Anne MORANGE Pierre-Emmanuel

MOULIN Guy

MOUTARDIÉR Vincent

MUNDLER Olivier Surnombre

NAUDIN Jean

NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier

NICOLLAS Richard **OLIVE Daniel**

OUAFIK L'Houcine PAGANELLI Franck PANUEL Michel PAPAZIAN Laurent PAROLA Philippe PARRATTE Sébastien

PELISSIER-ALICOT Anne-Laure

PELLETIER Jean PETIT Philippe PHAM Thao

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique

PIQUET Philippe PIRRO Nicolas POINSO François RACCAH Denis RAOULT Didier REGIS Jean

REYNAUD/GAUBERT Martine

REYNAUD Rachel

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth RIDINGS Bernard Surnombre **ROCHE Pierre-Hugues**

ROCH Antoine

ROCHWERGER Richard ROLL Patrice ROSSI Dominique ROSSI Pascal ROUDIER Jean SALAS Sébastien

SAMBUC Roland Surnombre

SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier

THOMAS Pascal

THUNY Franck

TREBUCHON-DA FONSECA Agnès

TRIGLIA Jean-Michel TROPIANO Patrick TSIMARATOS Michel TURRINI Olivier VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke

VIVIER Eric XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)

ANGELAKIS Emmanouil

ATLAN Catherine (disponibilité)

BARTHELEMY Pierre BARTOLI Christophe BEGE Thierry

BELIARD Sophie BERBIS Julie

BERGE-LEFRANC Jean-Louis

BEYER-BERJOT Laura BIRNBAUM David BONINI Francesca BOUCRAUT Joseph BOULAMERY Audrey

BOULLU/CIOCCA Sandrine

BUFFAT Christophe CAMILLERI Serge CARRON Romain CASSAGNE Carole CHAUDET Hervé

COZE Carole

DADOUN Frédéric (disponibilité)

DALES Jean-Philippe DAUMAS Aurélie

DEGEORGES/VITTE Joëlle DEL VOLGO/GORI Marie-José

DELLIAUX Stéphane DESPLAT/JEGO Sophie

DEVEZE Arnaud Disponibilité

DUBOURG Grégory DUFOUR Jean-Charles

EBBO Mikaël

FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique

GIUSIANO Bernard

GIUSIANO COURCAMBECK Sophie

GONZALEZ Jean-Michel GOURIET Frédérique GRAILLON Thomas GRISOLI Dominique

GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné

GUIDON Catherine HAUTIER/KRAHN Aurélie HRAIFCH Sami

KASPI-PEZZOLI Elise L'OLLIVIER Coralie LABIT-BOUVIER Corinne

LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina

LAGIER Aude (disponibilité)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude

LEVY/MOZZICONACCI Annie

LOOSVELD Marie MANCINI Julien MARY Charles MASCAUX Céline

MAUES DE PAULA André

MILLION Matthieu

MOTTOLA GHIGO Giovanna NGUYEN PHONG Karine NINOVE Laetitia NOUGAIREDE Antoine OLLIVIER Matthieu OUDIN Claire OVAERT Caroline

PAULMYER/LACROIX Odile PERRIN Jeanne

PERRIN Jeanne RANQUE Stéphane

REY Marc

ROBERT Philippe SABATIER Renaud SARI-MINODIER Irène SARION-BARTOLI Gabrielle

SAVEANU Alexandru SECQ Véronique TOGA Caroline TOGA Isabelle TROUSSE Delphine

TUCHTAN-TORRENTS Lucile

VALLI Marc VELY Frédéric VION-DURY Jean

ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad BARBACARU/PERLES T. A. BERLAND/BENHAIM Caroline

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise BOYER Sylvie COLSON Sébastien DEGIOANNI/SALLE Anna DESNUES Benoît

MARANINCHI Marie MERHEJ/CHAUVEAU Vicky MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte POGGI Marjorie RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume

THOLLON Lionel THIRION Sylvie VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline GUIDA Pierre JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE; **HYGIENE HOSPITALIERE** 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMONOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) PARRATTE Sébastien (PU-PH) ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE; **RADIOTHERAPIE** 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE; **HEPATOLOGIE**; **ADDICTOLOGIE** 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE; **GYNECOLOGIE MEDICALE** 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT; MEDECINE GENERALE; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE; **TRANSFUSION** 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH) TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stépahne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OUDIN Claire (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

A Madame le médecin-chef des services hors classe Catherine CRÉACH nom d'usage THIOLET

Directrice-adjointe de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Monsieur le Médecin Général Inspecteur Yves AUROY Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne Professeur Agrégé du Val de Grâce Officier de la Légion d'Honneur Officier de l'Ordre National du Mérite Médaille de la Défense Nationale – OR

Monsieur le Médecin en Chef (TA) Mehdi OULD-AHMED Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne Professeur Agrégé du Val de Grâce Chevalier de la Légion d'Honneur Chevalier de l'Ordre National du Mérite Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

Monsieur le Médecin Chef des Services de Classe Normale (TA) Philippe REY Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne Professeur Agrégé du Val de Grâce Chef du service de pathologie digestive Chevalier de la Légion d'Honneur Officier de l'Ordre National du Mérite Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

A Mon Jury de Thèse :

A mon Président de Jury

A Monsieur le Professeur Patrick DESSI

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Votre talent, et votre prestance reconnus de tous sont une authentique source de respect et d'inspiration. La passion et la rigueur dont vous faites preuve dans votre enseignement sont une source d'apprentissage inestimable. Soyez assuré de ma profonde estime.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Antoine GIOVANNI

Ce fut une grande chance de travailler à vos côtés. Maître en chirurgie cervicale, laryngologie et en Phoniatrie. Vos conseils, votre culture, et votre sagesse resteront une étape clef de ma formation et de mon passage en cancérologie.

Monsieur le Docteur Jean DELGRANDE

Vous avez été un instigateur essentiel à la réalisation de cette thèse. Votre présence bienveillante votre disponibilité sans faille, et votre travail méticuleux m'a été d'une aide précieuse. Merci d'avoir voulu partager votre passion pour l'anatomopathologie

Madame le Docteur Laure ALLALI

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Vous m'avez accueilli dans votre service en me transmettant vos connaissances, tant chirurgicales que pratiques, avec précision et dynamisme. Votre savoir et vos qualités humaines sont des atouts majeurs à la tête de votre service. Merci pour votre enseignement et pour votre confiance.

A Mon Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Nicolas FAKHRY

Vous êtes l'instigateur de ce projet. Vous m'avez donné le privilège de mener ce sujet tout en le guidant avec bienveillance. J'ai pu constater l'énergie colossale que vous déployez chaque jour pour faire grandir la cancérologie ORL, cet élan appelle à se dépasser soi même.

Soyez assuré de ma profonde estime et gratitude.

A ceux qui ont rendu possible ce travail et m'on aidé à la mener à bien :

Au Docteur Julien MANCINI. Vous avez accepté de collaborer à cette étude. Votre grande disponibilité et le sérieux de vos travaux ont été indispensables à ce travail.

A Myriam CARACHE secrétaire de cancérologie dont l'efficacité et la réactivité m'a beaucoup aidé.

Aux services d'ORL qui ont participé à ma formation:
Au service de Laveran
Au docteur Renaud DERKENNE. Ta bonne humeur et ton compagnonnage chirurgical ont fait de toi un chef précieux. Ne change rien.
Au service de Sainte Anne :
Au Docteur François BOUSQUET : merci pour vous être impliqué dans ma formation et pour les connaissances que vous m'avez transmises. Au Docteur Olivier CATHELINAUD et au Docteur Jean Baptiste MORVAN notamment pour ton implication pédagogique pour l'écriture d'articles scientifiques, ton aide en dissection.

Aux services de la Conception

Au professeur Jean-Pierre LAVIEILLE : votre dextérité et la fluidité de vos gestes en chirurgie otologique sont impressionnantes. Les interventions les plus délicates paraissent alors faciles entre vos mains.

Au docteur Marion MONTAVA : merci d'avoir pris de ton temps pour nous faire opérer et insuffler le gout de l'otologie.

Au docteur Laure SANTINI : merci pour ta bienveillance au bloc opératoire (« allez chouchou ») et ton énergie communicatrice.

Aux Professeur Justin MICHEL, au docteur Martin PENICAUD et au docteur Thomas RADULESCO. Je n'ai malheureusement pas eu l'opportunité de passer interne dans votre service, toutefois j'ai parfois eu la chance de vous voir opérer, et d'assister à certains de vos cours qui ont clarifié mes connaissances en sinusologie. .

Au docteur Mathilde SERRA : merci pour ta douceur légendaire, la sérénité de ton accompagnement au bloc et en garde.

Au docteur Florent SALBURGO (« on est chocolat! ») et à son binôme le docteur Laurent JALOUX : efficacité et bonhomie vous caractérisent, ce fut un régal de travailler avec vous.

Au Docteur Anthony LOTH : merci pour ton (omni)présence, qui sont un exemple de rigueur, et le solide soutien que tu as apporté à « tes abeilles ». Pour la révision de l'examen de DES et tant d'autres !

Aux autres services que j'ai eu la chance de traverser :
Le service de Chirurgie Maxillo faciale de Laveran avec le Docteur Pierre HAEN, le Docteur Sophie LAVERSANNE et le Docteur Jeremy GAGE. Un grand merci pour tout ce qui vous m'avez appris dans ce stage complémentaire et intéressant, votre sympathie et votre disponibilité.
Le service de Chirurgie Viscérale, Vasculaire et Thoracique de Sainte Anne avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler. Le Professeur BALANDRAUD, le Professeur AVARO, le Docteur PLATEL, le Docteur DE ROULHAC, le Docteur MEYRAT, le Docteur NATALE, le Docteur MONCHAL, le Docteur BOURGOUIN.
Merci pour les connaissances acquises, la passion et l'humanité dont vous êtes tous animés.
Le service de Neurochirurgie de Sainte Anne. Le Professeur DAGAIN , le Docteur BERNARD, le Docteur FESSELET le Docteur JOUBERT et le Docteur BILLANT parti.
Mes touts débuts qui resteront marqués dans ma mémoire, je repense à chacun d'entre vous avec beaucoup de respect et d'estime. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

Je dédie cette thèse

A celui qui a incarné sur mon chemin de vie l'Amour, le dépassement de Soi, l'intégrité et l'humilité : mon Père.

A ma mère qui m'a donné envie de faire médecine. Celle qui m'a tout donné, et qui a toujours voulu le meilleur pour moi. Tu es un point cardinal qui oriente mes pensées et de mes choix.

A mes grands-mères que j'adore mamie Pauline et Yvette, et au souvenir de mes grands pères papi Manuel et Jean Louis.

A mon généreux oncle Jorge qui est toujours là dans les bons et mauvais moments. Au souvenir de ma tante Evelyne regrettée. A tonton Jean-Clair.

A ceux qui m'ont fait le privilège de venir de loin pour ce moment important. Valérie ma marraine en or et tonton Philippe; Marie Christine et Jacques; Véronique et Philipe. Un grand merci pour la douceur de votre bienveillance, et de votre présence.

A mes cousins que j'aime.

A ma belle famille dont j'apprécie la gentillesse sans faille.

A tous ceux qui m'ont soutenus et aidés moi et ma famille.

A M. Sada, celui qu'on me donnait en exemple pour « cultiver son aptitude au bonheur », dans lequel je vois la fidélité d'un vrai Ami.

A M. Hogard pour être venu au dernier au revoir, pour avoir été grandement estimé par les yeux clairvoyants de mon père.

Au Professeur Renard sans lequel je ne passerai pas ma thèse en ORL. Merci pour vos qualités humaines et pour le professionnalisme exemplaire que vous avez toujours dégagé.

Enfin à celui qui partage ma vie depuis 10 ans maintenant. Le rocher sur lequel je m'accroche dans la tempête, la plage où je m'endors sereine, le bouquet de bonheur qui dure et qui ne m'a jamais déçu : Lucas.

A mes cointernes d'ORL ou d'ailleurs :

Les militaires

Candou la rayonnante, Carole l'aventurière au grand coeur, Dame Laurine (et son « machin machin ») une vraie chance de vous connaître !! Le jeune Xavier (;)), Mary cherry, l'attachante Chloé écolo, Ludivine toujours de bonne humeur, Clément monté sur ressort.

Elisabeth, Clémentine, Solveig, Asmaa et Sonia A, mes bonnes copines de la boîte.

Les perles de Laveran : Myriam « mimi, mademoiselle sourire », Wissam la pétillante.

Les ORL Damien et Lorraine que j'ai connus internes.

Les marseillais

Les « douces » Marine poupounette et Laura ptit gastropode, avec qui on s'est serré les coudes. Astrid superwoman, et Sami le rêveur.

Alexia le président parfait ; Clémence mimariole t'es folle mais géniale ; Amine le gouteur ; Laéti la perfectionniste ; Céline De La Bory ; Francky le grimpeur ; Jade à quand le Wigsuit ? ; Simon le plus cool des maxillo ; Justine la bordelaise ; Mathieu le papa ; Julie et Pauline B ; et enfin ceux qui étaient encore internes il y a un an Carole, Laura L,

j'ai eu la chance de partager avec vous une relève ou un verre! Merci pour tous les bons moments vécus.

Mes pépites : Alexandra le soleil bouclé, Maïlys famille spirit, Anne Sophie (et Anthony ;)) les Loulous.

Enfin tous ceux que je n'ai pas pu citer mais avec qui j'ai partagé des moments de joie et de complicité.

Au personnel paramédical

De Sainte Anne, à Laveran en passant par la Conception.

Carole qui a guidé mes premiers pas au bloc à Sainte Anne, l'équipe ressource de Laveran que je prends tant de plaisir à voir chaque jour. Il est difficile de tous vous citer tant vous avez été nombreux à jouer un rôle important.

Un grand merci pour tout.

Adénopathie cervicale métastatique de carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé : stratégie diagnostique et thérapeutique.

TABLE DES MATIERES

1.	INT	rodu	CTION GENERALE :	8
2.	AR	TICLE	N°1 : ADENOPATHIE PREVALENTE CERVICALE DE	
CA]	RCI	NOME 1	EPIDERMOIDE : L'AMYGDALECTOMIE EST ELLE	
NE	CES	SAIRE :	P ANALYSE BASEE SUR LA p16.	10
	.1.		- uction :	
2.	.2.	Matério	el et méthode :	11
	2.2.	1. Mode	èle de l'étude :	11
	2.2.2	2. Recu	eil des données :	11
	2.	.2.2.1.	Comment les patients ont-ils été retrouvés ?	11
	2.	.2.2.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion	11
	2.2.	3. Marq	ueurs tumoraux :	12
	2.	.2.3.1.	Prélèvements ganglionnaires :	14
	2.	.2.3.2.	Prélèvements du potentiel site tumoral	15
	2.2.4	4. Type	d'analyse statistique :	16
2.	.3.	Résulta	ts	16
	2.3.	1. Intéré	êt de l'amygdalectomie pour retrouver le cancer primitif	16
			Nombres de primitifs retrouvés	
	2.	.3.1.2.	Complications	17
	2.3.2	2. Impa	ct de la découverte d'un primitif amygdalien par rapport aux ADPpCCE sur la	a
	surv	ie global	e et sans récidive.	18
	2.	.3.2.1.	Description épidémiologique de 63 patients : patients avec un primitif amygdalien	
	d	écouvert c	omparés aux ADPpCCE sans primitif retrouvé	18
	2.	.3.2.2.	Etude de la survie des 63 patients	21
		2.3.2.2.1	. Survie en fonction de l'amygdalectomie :	21
		2.3.2.2.2	. Survie en fonction d'un primitif amygdalien retrouvé	22
		2.3.2.2.3		
		indépend	lamment du statut p16+ ?	23
2.	.4.	Discuss	ion :	25
2.	.5.	Conclu	sion	31
2.	.6.	Bibliog	raphie :	31
3.	AR	TICLE	N°2 : ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVI	Œ
			S AVEC UNE ADP PREVALENTE	
	.1.		ection	
	.2.		el et méthode	
<i>J</i> .			èle de l'étude	35 35

	3.2.2.	Recueil des données	35
	3.2.2	2.1. Comment les patients ont-ils été retrouvés ?	35
	3.2.2	2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	36
	3.2.2	2.3. Classification TNM	37
	3.2.3.	Marqueurs tumoraux	38
	3.2.4.	Type d'analyse statistique :	40
	3.3. R	Résultats	40
	3.3.1.	Caractéristiques épidémiologiques de la population incluse	40
	3.3.2.	Comparaison entre les patients p16 positifs et négatifs	45
	3.3.3.	Facteurs pronostiques influençant la survie globale :	46
	3.3.4.	Comparaison de la 7ieme et 8ieme classification TNM :	47
	3.3.5.	Traitement et devenir	52
	3.4. D	Discussion	54
4.	Concl	usion:	61
ᅻ.	Conci		
5.	Biblio	graphie	62
6.	CONO	CLUSION GENERALE	65
•	COIN		
7.	RESU	JMES	66
	7.1. A	Article 1	66
	7.2. A	article 2	68
8.	ANNI	EXES	69
		Courbes de survie des 40 patients de l'article 2	

TABLE DES ABREVIATIONS

ADP: adénopathie

ADPp: adénopathie prévalente

ADPpC: adénopathie prévalente cervicale

ADPpCCE : adénopathie prévalente cervicale de type carcinome épidermoïde

AG: anesthésie générale

AJCC (American Joint Committee for Cancer)

ATCD: antécédent

CCAM (classification commune des actes médicaux)

CE: carcinome épidermoïde

C.H.U: centre hospitalo universitaire

EBV: Epstein-Barr virus

ECE: extension extra capsulaire

18FDG TEP TDM Tomographie par émission de positron utilisant le 18 fluoro-deoxy-glucose

couplée au scanner

HPV: Human Papillomavirus

IMC : indice de masse corporelle.

IRM: imagerie par résonnance magnétique

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: organisation mondiale de la santé

PCR: polymerase chain reaction

p16+/-: protéine 16 positive/négative

RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

RT PCR: reverse transcription PCR

TDM: scanner

TLM: transoral laser microsurgery

TNM: tumor node metastasis

TORS : chirurgie robotique trans-orale

TABLE DES FIGURES

Figure 1: photo de lame histologique représentant la coupe d'un carcinome épidermoïde
amygdalien en coloration HPS (hématoxyline, phloxine, safran) fort grossissement
(échelle en bas et à gauche)13
Figure 2: photo d'une lame histologique avec la coupe d'un carcinome épidermoïde
amygdalien. Réalisation d'une immunohistochimie pour la recherche de la p16. Les
cellules p16+ apparaissent colorées en marron avec une forte intensité, fort
grossissement
Figure 3 : représentation de la survie sans récidive en fonction de la réalisation d'une
amygdalectomie dans la prise en charge d'une adénopathie prévalente cervicale de
carcinome épidermoïde
Figure 4: courbe de survie représentant la survie sans récidive (relapse free survival) en mois,
entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans
primitif retrouvé
Figure 5 : courbe de survie représentant la survie globale (overall survival) en mois, entre les
patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif
retrouvé23
Figure 6: courbe de survie représentant chez tous les patients p16+ la survie globale (Overall
survival), entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et
ceux sans primitif retrouvé24
Figure 7: courbe de survie représentant chez tous les patients HPV+ la survie sans récidive
(relapse free survival) chez les patients où un primitif amygdalien est retrouvé à l'issue
du bilan, et chez ceux sans primitif retrouvé.
Article 2:
Figure 1: photo de lame histologique représentant la coupe d'un carcinome épidermoïde
amygdalien en coloration HPS (hématoxyline, phloxine, safran) fort grossissement
(échelle en bas et à gauche).
Figure 2: photo d'une lame histologique avec la coupe d'un carcinome épidermoïde
amygdalien. Réalisation d'une immunohistochimie pour la recherche de la p16. Les

cellules p16+ apparaissent colorées en marron avec une forte intensité, for	rt
grossissement.	40
Figure 3 : étude de la répartition du statut p16 au sein des 40 patients avec une	adénopathie
cervicale prévalente de carcinome épidermoïde	43
Figure 4 : étude de la distribution du statut p16 des 25 patients avec une adénop	pathie cervicale
prévalente de carcinome épidermoïde, en excluant 15 les patients chez qui	i le dosage n'a
pu être réalisé	44
Figure 5: localisation des adénopathies, chez les 40 patients avec une adénopat	hie prévalente
de carcinome épidermoïde de notre étude.	44
Figure 6: répartition de l'atteinte ganglionnaire selon la 7ieme TNM	48
Figure 7: répartition de l'atteinte ganglionnaire selon la 7ieme TNM	48
Figure 8: survie globale en fonction du stade N pour la 7ieme TNM	49
Figure 9: survie globale en fonction du stade N pour la 8ieme TNM	50
Figure 10: survie sans récidive en fonction du stade N pour la 7ieme TNM	50
Figure 11: survie sans récidive en fonction du stade N pour la 8ieme TNM	51
Figure 12: représentation de la distribution du statut des 40 patients avec une ac	dénopathie
prévalente cervicale d'un carcinome épidermoide à la fin de l'étude	53
TABLE DES TABLEAUX	
Article 1	
Tableau 1: tableau représentant le type de prélèvement effectué pour le diagnos	stic de
carcinome épidermoïde ganglionnaire	15
Tableau 2: tableau détaillant le type de prélèvement amygdalien sur les 63 patie	ents de l'étude.
	16
Tableau 3 : nombre et type d'amygdalectomie avec résultats carcinologiques	17
Tableau 4: comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les patient	is avec un
primitif amygdalien retrouvé et les adénopathies cervicales prévalentes de	carcinomes
épidermoïdes. OMS : organisation mondiale de la santé, HPV : Human Pa	apilloma Virus,
EBV : Epstein-barr Virus, IMC : indice de masse corporelle, EBER sonde	pour l'EBV.
Les statuts non connus ont été exclus du calcul pour le p, sauf pour le statu	ut HPV et EBV
où les patients étaient de statuts inconnus étaient nombreux	20

Tableau 5 : tableau représentant la survie globale (OS) et sans récidive (RFS) à 2 ans et 5 ans
chez les patients avec un primitif amygdalien retrouvé comparés à ceux sans primitif
amygdalien
Article 2:
Tableau 1: représentation de la classification clinique N des adénopathies prévalentes
cervicales d'après la7ieme TNM :
Tableau 2 : représentation de la classification clinique N des adénopathies prévalentes
cervicales p16+, ou des cancers de l'oropharynx d'après la 8ieme TNM
Tableau 3 : représentation de la classification anatomopathologique N des adénopathies
prévalentes cervicales p16+ ou des carcinomes de l'oropharynx d'après la 8ieme TNM3
Tableau 4 : représentation de la classification clinique et anatomopathologique du stade N
des adénopathies prévalentes cervicales p16 et EBV négatives d'après la 8ieme TNM. 3
Tableau 5 : description des caractéristiques épidémiologiques des 40 patients avec une
adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde
Tableau 6: présentation des différences entre le sous groupe p16+ et p16- de 25 patients avec
une adénopathie prévalente de carcinome épidermoïde4
Tableau 7: description de la prise en charge des 40 patients avec une adénopathie prévalente
cervicale de carcinome épidermoïde52

1. INTRODUCTION GENERALE:

Les adénopathies prévalentes cervicales (ADPpC) sont des métastases ganglionnaires, dont le cancer primitif n'a pas pu être identifié à l'issue d'un bilan clinique et paraclinque standardisé comprenant un bilan initial exhaustif par examen clinique, TDM cervico-thoracique, PETscan et endoscopie sous anesthésie générale.

Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le carcinome épidermoide dans 75 à 90% des cas, suivi des carcinomes indifférenciés et enfin des adénocarcinomes (1).

Notre étude ne porte que sur l'étude des ADPpC de carcinomes épidermoïdes (ADPpCCE).

Elles sont rares et représentent 1-4% de tous les carcinomes de la tête et du cou (1)(2).

L'American Joint Committee of Cancer a publié en 2017 une nouvelle et 8ieme classification

TNM ORL où de nouveaux critères apparaissent : le statut HPV (Human Papilloma Virus),

l'Epstein-Barr virus (EBV) et l'extension extra capsulaire tumorale.

La tumeur primitive le plus souvent en cause se retrouve dans l'oropharynx. L'incidence du cancer de l'amygdale est en augmentation, en lien avec l'augmentation des carcinomes induits par l'HPV. La présence de l'HPV dans une ADPpCCE oriente d'autant plus fortement vers un primitif oropharyngé (3).

Il n'existe pas de consensus quant à la réalisation d'une amygdalectomie palatine uni ou bilatérale dans le bilan diagnostique des ADPpCCE, notamment orienté par la séropositivité de l'HPV.

L'objectif de l'article 1 était d'évaluer l'impact d'une amygdalectomie uni ou bilatérale sur la découverte de la tumeur primitive et la survie de patients présentant des adénopathies prévalentes cervicales de carcinome épidermoïde (ADPpCCE).

L'objectif de l'article 2 était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques des adénopathies prévalentes cervicales de carcinome épidermoïde (ADPpCCE), d'identifier les facteurs pronostiques influençant la survie globale et sans récidive, et s'estimer la pertinence de la 8ieme classification TNM pour évaluer le pronostic de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE:

- 1. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, Garavello W. Neck lymph node metastases from unknown primary. Cancer Treat Rev. 2017 Feb;53:1–9.
- 2. Filauro M, Paderno A, Perotti P, Marchi F, Garofolo S, Peretti G, et al. Role of narrow-band imaging in detection of head and neck unknown primary squamous cell carcinoma. The Laryngoscope. 2018 Feb 2;
- 3. 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 Oncol. 2017 Apr;67:29–36.

2. ARTICLE N°1: ADENOPATHIE PREVALENTE CERVICALE DE CARCINOME EPIDERMOIDE: L'AMYGDALECTOMIE EST ELLE NECESSAIRE? ANALYSE BASEE SUR LA p16.

2.1. Introduction:

Les ADPpC (adénopathie prévalente cervicale) représentent des métastases tumorales dans les ganglions lymphatiques du cou, sans qu'aucune tumeur primitive ne soit retrouvée après un bilan standardisé (1).

Actuellement le bilan diagnostique à la recherche de la tumeur primitive comprend un examen physique approfondi avec une nasofibroscopie, une cytoponction ganglionnaire (sous échographie de préférence) des ganglions lymphatiques suspects. L'imagerie actuellement recommandée comprend un TDM cervico-thoracique, un 18FDG PET scanner, une IRM cervicofaciale si possible. Apres l'imagerie le patient bénéficie d'une panendoscopie sous anesthésie générale (AG) d'une cervicotomie avec biopsie extemporané (afin de confirmer la nature carcinomateuse de l'adénopathie) avant curage, et d'une amygdalectomie uni ou bilatérale afin de rechercher la tumeur primitive si celle-ci n'a pas été retrouvée lors de la panendoscopie.

Le carcinome épidermoïde est l'histologie la plus courante des ADPpC représentant 75% des cas, suivi de l'adénocarcinome, le carcinome indifférencié et autres tumeurs malignes (2). Seules les ADPpCCE (adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde) sont étudiées dans cet article.

Leur incidence est rare, elle représente 1 à 4% de tous les cancers de la tête et cou (3) et leur mortalité est élevée avec des survies moyennes à 5 ans très variables selon les études de 24 à 79% des cas à 5 ans (4).

Il s'agit d'un sujet d'actualité, car elles représentent un challenge diagnostique. En effet il n'existe pas de consensus national ni international sur le caractère uni ou bilatéral de l'amygdalectomie, ni sur la réalisation d'une amygdalectomie linguale (citée dans le bilan des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018).

Notre objectif était d'évaluer l'apport d'une amygdalectomie uni ou bilatérale et les

différences épidémiologiques entre les patients présentant un cancer amygdalien initialement occulte et les ADPpCCE sans primitif retrouvé notamment sur la positivité de la p16.

2.2. Matériel et méthode :

2.2.1. Modèle de l'étude :

Cette étude a été approuvée en avril 2018 par la Direction de Recherche Clinique et Innovation et par le Comité des Libertés Informatiques, numéro de validation n° 2018-28. Elle a également été approuvée le 24 mai 2018 par le comité d'éthique de la faculté d'Aix Marseille.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique étudiant les dossiers de patients pris en charge de janvier 2008 à décembre 2017 au centre hospitalo universitaire de Marseille (C.H.U).

2.2.2. Recueil des données :

2.2.2.1. Comment les patients ont-ils été retrouvés ?

Nous avons regardé sur la période de janvier 2008 à décembre 2017 inclu :

- -tous les dossiers de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) présentés au CHU avec le terme « adénopathie prévalente » ou « adénopathie précessive » soit 318 dossiers.
- -les TEP réalisés au CHU de Marseille.
- -tous les patients avec un codage CCAM (classification commune des actes médicaux) d' « amygdalectomie » soit 176 dossiers.

2.2.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusions étaient :

Tout patient avec:

une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde confirmée histologiquement, et une absence de tumeur primitive découverte après un examen clinique et d'imagerie standardisé.

L'examen clinique comprenait :

l'interrogatoire à la recherche des facteurs de risques cancérigènes : un tabagisme ou un éthylisme chronique. Les antécédents (ATCD) néoplasiques.

L'état général: statut OMS, IMC.

Les signes fonctionnels associés, bien que généralement absents : douleur dysphonie dyspnée,

dysphagie, odynophagie, otalgie.

Les signes évoquant une hémopathie (prurit, sueurs nocturnes) et une porte d'entrée infectieuse sous jacente (pour un diagnostic différentiel septique).

L'examen physique comprenait la palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Le primitif a été recherché par l'inspection de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, des fosses nasales. La palpation bi digitale de toute zone accessible de la sphère ORL : dont la base de langue, et de l'amygdale.

Une nasofibroscopie a été réalisée pour l'examen des fosses nasales, du cavum, et du pharyngo larynx (trophicité et mobilité).

Tous les patients ont eu un examen clinique avec endoscopie sous anesthésie générale. Il devait être normal pour inclure le patient dans l'étude.

Le bilan paraclinique comprenait :

Un TDM cervicofacial et thoracique avec injection, un 18fdgTEP TDM pour tous les patients. L'imagerie avait été effectuée avant toute procédure invasive afin d'éviter les résultats faussement positifs ou d'autres mauvaises interprétations en raison du traumatisme des tissus. Le suivi reposait sur le dossier informatisé du C.H.U, le patient ou son généraliste ont été appelés en cas de perdus de vue.

Les critères d'exclusions étaient :

- -un antécédent de cancer ORL.
- -une suspicion clinique ou paraclinique de tumeur primitive, confirmée par l'histologie.
- -une absence de suivi
- -un cancer primitif retrouvé dans un autre site que les amygdales palatines.

2.2.3. Marqueurs tumoraux :

Les prélèvements histologiques ont été traités selon la démarche suivante : ils ont d'abord été fixés dans du formol à 10% dès leur réalisation (fixation). Puis inclus en paraffine après passage par l'automate Tissue-Tek VIP. Les blocs ont été coupés au microtome avec une épaisseur de 3,5 microns.

La lame blanche obtenue a été d'abord lue après la réalisation d'une coloration standard HPS (hématoxyline, phloxine, safran). En cas de carcinome épidermoïde nous avons recherché initialement ou à postériori la présence de l'HPV et de l'EBV.

La présence d'HPV dans les cellules tumorales reposait sur la détection de la protéine p16 en

immunohistochimie (p16+). L'anticorps secondaire était le clone E6H4 référence 6695248001 du laboratoire Roche, via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana. La précipitation du substrat était de couleur marron en cas de positivité.

La présente d'EBV (Epstein-Barr virus) a été réalisée lors d'une hybridation in situ avec la sonde EBER VENTANA-ROCHE (Epstein-Barr Virus Early RNA Probe ; REF : 800.2842 ; GTIN : 04015630971923) via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana.

La recherche de la présence d'EBV et/ou d'HPV a été réalisée sur 43 patients (sur 63) :

- 6 patients ont bénéficié des deux analyses lors de leur prise en charge initiale.
- 37 patients ont été testés rétrospectivement après avoir obtenu leur consentement écrit Pour 22 patients le statut EBV ou p16 n'a pas pu être déterminé, car les prélèvements histologiques n'étaient pas disponibles.

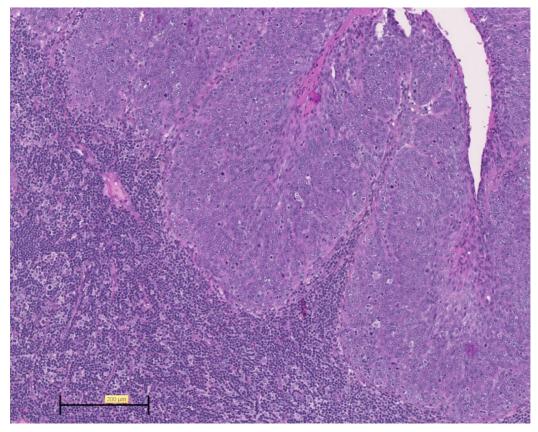


Figure 1: photo de lame histologique représentant la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien en coloration HPS (hématoxyline, phloxine, safran) fort grossissement (échelle en bas et à gauche).

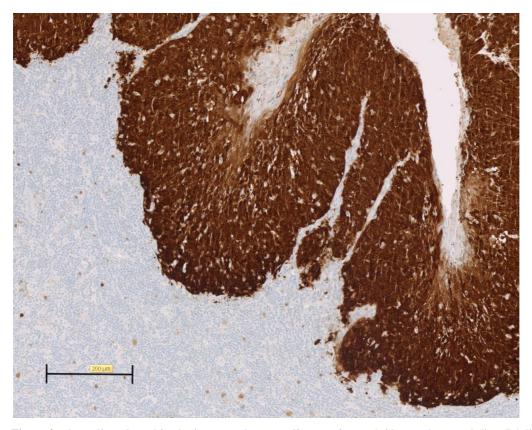


Figure 2: photo d'une lame histologique avec la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien. Réalisation d'une immunohistochimie pour la recherche de la p16. Les cellules p16+ apparaissent colorées en marron avec une forte intensité, fort grossissement.

2.2.3.1. Prélèvements ganglionnaires :

Tableau représentant le type de prélèvement histologique initial pour déterminer le caractère tumoral de l'adénopathie

Type de prélèvement ganglionnaire	nombre	%
adénectomie première	33	52%
cytoponction ganglionnaire puis cervicotomie avec biopsie extemporanée et curage		
	21	33%
biopsie ganglionnaire	9	14%
Total	63	100%

Tableau 1: tableau représentant le type de prélèvement effectué pour le diagnostic de carcinome épidermoïde ganglionnaire

Sur les 63 patients : 33 (52%) ont eu une adénectomie première. Elle a été réalisée en premier pour des patients bilantés initialement dans d'autres centres, ou pour des patients chez qui la cytoponction était douteuse ou négative (sans tissus tumoral retrouvé). Elle n'est pas recommandée en première intention en raison du risque de dissémination tumorale, et de fibrose post opératoire qui peut compliquer la réalisation d'un curage ultérieur. Elle a été rattrapée par un curage ganglionnaire dans un deuxième temps chez 27 (82%) des 33 patients.

21 patients (33%) ont eu une cytoponction initiale puis sous anesthésie générale une cervicotomie avec examen histologique extemporané et un curage dans le même temps.

9 patients (14%) n'ont eu qu'une biopsie ganglionnaire, il s'agissait de patients avec un mauvais état général ou un stade ganglionnaire inextirpable contre indiquant un curage.

45 patients (71%) ont eu une cytoponction échoguidée, elle était contributive en faveur d'un cancer dans 24 cas (53%).

La tumeur présentait d'importantes plages nécrotiques sur le prélèvement anatomopathologique chez 17 patients (27%).

2.2.3.2. Prélèvements du potentiel site tumoral

Tous les patients n'ont pas eu la même prise en charge pour la recherche d'un primitif oropharyngé amygdalien: biopsie profonde, amygdalectomie uni ou bilatérale (tableau2). Chez les 63 patients pour qui l'endoscopie n'avait pas retrouvé le primitif /

47 patients (75 %) ont eu une amygdalectomie :

- -bilatérale pour 36 patients (77%)
- -unilatérale pour 11 patients (23%)

16 patients (25%) n'ont eu qu'une biopsie amygdalienne.

5 patients avaient un antécédent d'amygdalectomie dans l'enfance. S'il existait un reliquat amygdalien, une biopsie a été réalisée.

Type de prélèvement amygdalien				
Prélèvement amygdalien	Effectif	Pourcentage		
amygdalectomie bilatérale	36	77%		
amygdalectomie unitérale	11	23%		
Sous total: amygdalectomie uni et bilatérale	47	100%		
biopsie amygdalienne	16			
Total	63			

Tableau 2: tableau détaillant le type de prélèvement amygdalien sur les 63 patients de l'étude.

2.2.4. Type d'analyse statistique :

Les variables continues étaient exprimées en moyenne (écart type) et comparées en utilisant le test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage et comparées en utilisant le test exact de Fisher.

Les critères de jugement étaient la survie sans récidive (RFS) et la survie globale (OS), calculées depuis le début de la maladie jusqu'à la date de l'événement (événement locorégional et/ou métastatique pour RFS et décès toutes causes confondues pour OS) ou à la date de dernière nouvelle chez les patients sans événement.

Le suivi médian a été calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier inversée. Les survies médianes ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie ont été tracées et comparées avec le test du Log-Rank.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de signification statistique était p<0,05. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc., New York, États-Unis).

2.3. Résultats

2.3.1. Intérêt de l'amygdalectomie pour retrouver le cancer primitif

2.3.1.1. Nombres de primitifs retrouvés

A l'issue de l'endoscopie sous AG avec différentes biopsies et avec une amygdalectomie :

- -51 patients (81%) des 63 patients de la cohorte, restaient sans primitif retrouvés.
- -12 primitifs (19%) ont été retrouvés dans l'amygdale.

47 patients sur les 63 (75%) ont bénéficié d'une amygdalectomie. Elle pouvait être uni (23%) ou bilatérale (77%).

16 patients ont eu uniquement des biopsies amygdaliennes profondes uni ou bilatérales

(25%).

Tous les primitifs ont été retrouvés sur les pièces d'amygdalectomie. Aucun primitif n'a été retrouvé après biopsies.

Amygdalectomie uni ou bilatérale: nombre de cancers amydaliens retrouvés

ACTES	positif	négatif	Total	%	p (fisher)
Amygdalectomie unilatérale	5	6	11	23%	
% du total	45%	55%	100%		0,177
Amygdalectomie bilatérale	7	29	36	77%	
% du total	19%	81%	100%		
Amygdalectomie uni et bilatérale	12	35	47	100%	
% du total	26%	74%	100%		

Tableau 3 : nombre et type d'amygdalectomie avec résultats carcinologiques.

Parmi les 12 carcinomes amygdaliens le primitif amygdalien était :

- ipsilatéral au ganglion dans 10 cas (83%),
- -controlatéral dans 1 cas (8%)
- indéterminé (car présence d'adénopathies bilatérales) dans 1 cas (8%).

Il n'existait pas de différence significative sur le nombre de primitif retrouvé que l'amygdalectomie soit uni ou bilatérale p=0,117.

La taille de la tumeur amygdalienne retrouvée à l'issue du bilan était en moyenne de 7mm, et médiane : 6mm (taille minimale 2 mm et maximale 18mm)

2.3.1.2. Complications

4 patients (8,5%) ont eu une complication hémorragique secondaire à l'amygdalectomie, dans 3 cas elle a nécessité une hémostase sous anesthésie générale.

- 2.3.2. Impact de la découverte d'un primitif amygdalien par rapport aux ADPpCCE sur la survie globale et sans récidive.
 - **2.3.2.1.** Description épidémiologique de 63 patients : patients avec un primitif amygdalien découvert comparés aux ADPpCCE sans primitif retrouvé.

Comparaison des caractéristiques épidemiologiques entre les patients avec un primitif amygdalien, et les patients sans aucun primitif retrouvé

, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	ents sans aucu							
	Primitit amvødalien		Pas de primitif amygdalien		Primitif amygdalien Populat		Population globale	p (test de Fisher)
Critères	Nombre	%						
Population étudiée	12		51		63			
Sexe								
hommes	10	83%	41	80%	51	1,00		
femmes	2	17%	10	20%	12	1,00		
Tabac								
oui	7	58%	44	86%	51			
non	5	42%	6	12%	11	0,029		
non connu	0	-	1	2%	1			
Alcool								
oui	6	50%	27	53%	33			
non	6	50%	21	41%	27	0,754		
non connu	0	-	3	6%	3			
Statut OMS								
=0	8	67%	24	47%	32	0,337		
>0	4	33%	27	53%	31	0,337		
stade N 7ieme TNM								
N1	3	25%	11	22%	14			
N2	9	75%	31	61%	40	0,332		
N3	0	-	9	18%	9			
stade N 8ieme TNM								
N1	7	58%	16	31%	23			
N2	4	33%	16	31%	20	0,104		
N3	1	8%	19	37%	20			
Stade M								
MO	12	100%	50	98%	62	1,00		
M1	0	-	1	2%	1	_,00		
Aires ganglionnaires pathologiques:								
nombre d'adenopathies dans chaque								
aire ganglionnaire								
l I	1	4%	11	11%	12,04	0,489		
II	15	60%	46	46%	61,6			
III	4	16%	22	22%	26,16			
IV	2	8%	10	10%	12,08			
V	3	12%	11	11%	14,12	0,869		
Adénopathies bilatérales								
oui	1	8%	4	8%	5	1,00		
non	11	92%	47	92%	58	,		
Extension extracapsulaire								
oui	2	17%	19	37%	21			
non	9	75%	29	57%	38	0,297		
non connu	1	8%	3	6%	4			
Statut HPV								
p16+	10	83%	8	16%	18	.		
p16-	0	-	23	45%	23	5,08E-06		
non connu	2	17%	20	39%	22			
Statut EBV								
EBER+	0	-	0	-	0	_		
EBER-	12	100%	31	61%	43	0,188		
non connu	0	-	20	39%	20			

chirurgie et radiochimiotherapie	4	33%	27	53%	31	
radiochimiotherapie	0	33%	9	53% 18%	9	
· ·	-		}		1	
chimiothérapie	0	-	1	2%	1	
aucun traitement	0	_	1	2%	1	
	١	_	1	2/0		
Devenir						
vivant controlé	12	100%	28	55%	40	
décédé	О	-	15	29%	15	0,015
vivant en progresssion	О	-	8	16%	8	
The section of the se	-	bornes	médiane	2070	Ü	
1,1 1 1 1 1 1 1 1 1						
Age au diagnostic (années)	62,98	38-84,2	60,52			0,331
IMC (kg/m²)	25,38	16,3-35,1	24,38			0,63

Tableau 4: comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé et les adénopathies cervicales prévalentes de carcinomes épidermoïdes. OMS : organisation mondiale de la santé, HPV : Human Papilloma Virus, EBV : Epstein-barr Virus, IMC : indice de masse corporelle, EBER sonde pour L'ERV

Les statuts non connus ont été exclus du calcul pour le p, sauf pour le statut HPV et EBV où les patients étaient de statuts inconnus étaient nombreux

Il existait une différence statistiquement significative sur le tabagisme, l'envahissement du secteur II, le statut p16+, et le devenir des patients :

- -Les patients avec un cancer amygdalien étaient statistiquement moins fumeur que les patients sans primitif retrouvé p=0,029
- -Les patients avec un cancer amygdalien avaient statistiquement plus d'adénopathie dans le secteur II que les patients sans primitif retrouvé p=0,046
- -Les patients avec un cancer amygdalien étaient statistiquement plus p16+que les patients sans primitif retrouvé p=5,08*10⁻⁶
- -Les patients avec un cancer amygdalien avaient une meilleure survie globale que les patients sans primitif retrouvé p=0,015.

Il n'existait pas de différence significative entre les critères épidémiologiques : âge, sexe, alcoolisme, statut OMS, IMC, stade TNM, le statut EBV, la différentiation anatomopathologique, le caractère bilatéral des adénopathies, ni sur le critère ECE.

2.3.2.2. Etude de la survie des 63 patients

2.3.2.2.1. Survie en fonction de l'amygdalectomie :

La survie globale à 2 ans pour le groupe avec amygdalectomie était de 85,4% contre 60,6% pour le groupe sans amygdalectomie. A 5 ans elle était de 72,6% pour le groupe avec une amygdalectomie et de 48,5% pour les patients sans ce geste.

La survie sans récidive à 2 ans du groupe amygdalectomie était de 76,4%, contre 30 % pour le groupe sans amygdalectomie. A 5 ans elle était de 65,8 %, contre 30% pour le groupe sans amygdalectomie.

Une amygdalectomie (uni et bilatérale confondues) était un facteur protecteur significatif influençant la survie sans récidive p=0,007.

L'amygdalectomie n'avait cependant pas d'influence significative sur la survie globale p= 0,07.

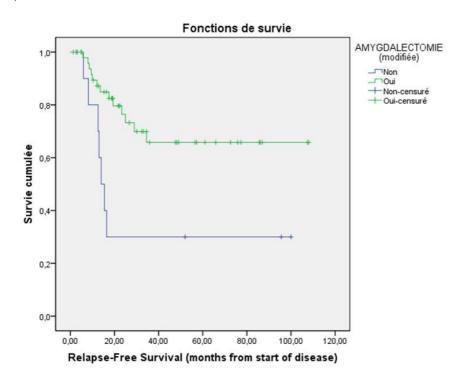


Figure 3 : représentation de la survie sans récidive en fonction de la réalisation d'une amygdalectomie dans la prise en charge d'une adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde.

Il n'existait pas de différence de survie significative entre les groupes ayant bénéficié d'une amygdalectomie homolatérale versus bilatérale pour la survie globale p=0,395 ni pour la survie sans récidive p=0,43.

2.3.2.2.2. Survie en fonction d'un primitif amygdalien retrouvé

Le suivi médian, selon la méthode de Kaplan-Meier inversé, était de 47 mois dans la population globale : 33 mois chez les patients avec un cancer amygdalien et 48 mois chez les patients sans primitif retrouvé.

Survie globale et sans récidive à 2 ans et 5 ans

	Patient sans primitif localisé		Primitif Amyg	Primitif Amygdalien localisé		
	2 ans	5 ans	2 ans	5 ans	р	
taux OS	75,5%	59,5%	100%	100%	0,027	
nombre de patients	25	12	8	3		
taux RFS	58,9%	49,1%	100%	100%	0.000	
nombre de patients	19	9	8	3	0,008	

Tableau 5 : tableau représentant la survie globale (OS) et sans récidive (RFS) à 2 ans et 5 ans chez les patients avec un primitif amygdalien retrouvé comparés à ceux sans primitif amygdalien.

La survie globale et sans récidive était significativement meilleure chez les patients pour lesquels on avait trouvé un primitif amygdalien, respectivement p= 0,027 et p=0,008. Car aucun décès n'a été relevé parmi les patients avec un cancer amygdalien.

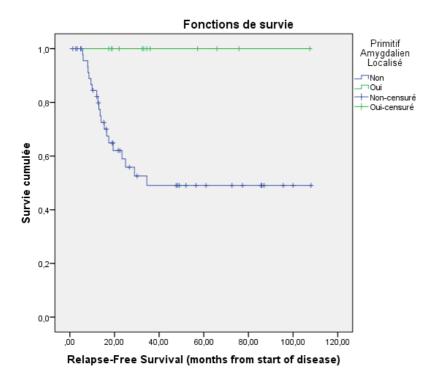


Figure 4: courbe de survie représentant la survie sans récidive (relapse free survival) en mois, entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif retrouvé.

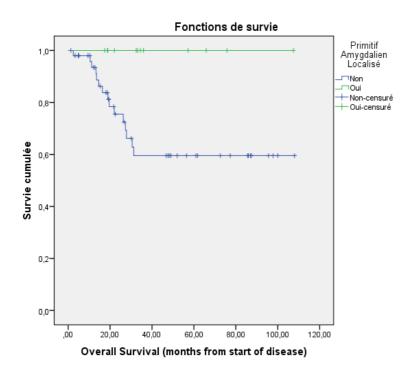


Figure 5 : courbe de survie représentant la survie globale (overall survival) en mois, entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif retrouvé.

2.3.2.2.3. Trouver le primitif dans l'oropharynx était-il un facteur de bon pronostic indépendamment du statut p16+ ?

Chez les p16+, malgré la perte de puissance statistique avec la diminution de l'effectif (43 patients testés), la localisation du primitif amygdalien semble toujours de bon pronostic p=0.075 pour survie globale, et p=0.066 pour la survie sans récidive, même si elle n'est pas statistiquement significative.

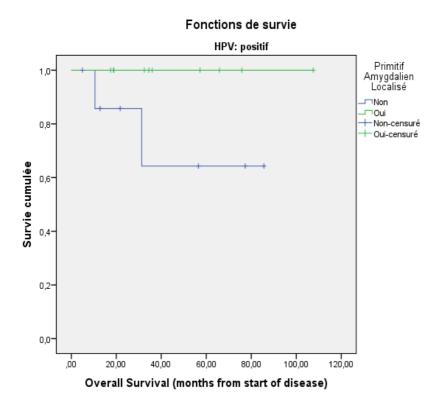


Figure 6: courbe de survie représentant chez tous les patients p16+ la survie globale (Overall survival), entre les patients avec un primitif amygdalien retrouvé à l'issue du bilan et ceux sans primitif retrouvé.

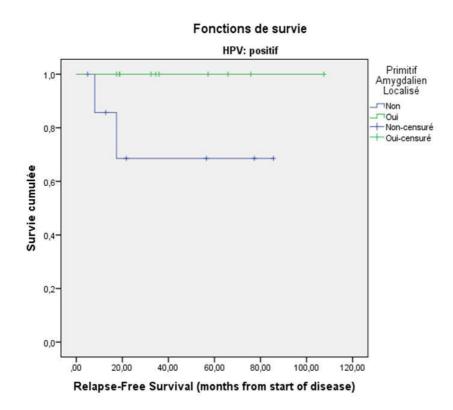


Figure 7: courbe de survie représentant chez tous les patients HPV+ la survie sans récidive (relapse free survival) chez les patients où un primitif amygdalien est retrouvé à l'issue du bilan, et chez ceux sans primitif retrouvé.

2.4. Discussion:

Dans notre cohorte la réalisation d'une amygdalectomie a permis de découvrir 12 carcinomes occultes amygdaliens, en étant positive dans 26% des cas.

Il existait dans 8% des cas un cancer amygdalien controlatéral à l'adénopathie. La forte association des cancers oropharyngés avec la p16+ (tous les cancers amygdaliens de notre cohorte étaient p16+ sauf 2 pour qui le statut était inconnu) pourrait être un argument pour proposer une amygdalectomie bilatérale en cas d'ADPpCCE p16+.

Dans notre étude un cancer amygdalien a été trouvé dans 19 % des cas (12 patients sur 63), mais ce pourcentage est probablement sous estimé car 16 patients n'ont eu qu'une biopsie amygdalienne, qui a une moins grande sensibilité par rapport à l'amygdalectomie.

L'étude de Waltonen et al. portant sur 122 patients a montré que l'amygdalectomie entraînait une probabilité plus élevée de retrouver un primitif amygdalien d'environ 30% comparé à une biopsie amygdalienne profonde (p = 0,0002)(5).

Ceci est probablement en lien avec la difficulté de voir et de palper correctement les amygdales palatines et linguales même sous anesthésie générale. Car il existe de nombreuses villosités et irrégularité naturelles (6). Il peut exister des tumeurs sous muqueuses non visibles (7) (8).

Dans notre étude, une amygdalectomie bilatérale a été réalisée dans 77% des cas et ipsilatérale à l'ADPpCCE dans 23% des cas.

Cette distribution est similaire à celle retrouvée en 2016 par Farnebo et al étudiant la prise en charge au sein des 22 principaux centres de 5 pays nordiques (Islande, Norvège, Suède, Finlande, Danemark). L'amygdalectomie bilatérale systématique était réalisée dans environ 80% des cas, contre 20% d'amygdalectomie unilatérale (9).

Dans notre cohorte, sur les 47 patients ayant eu une amygdalectomie, un primitif était retrouvé dans 26% des cas. Avec un primitif controlatéral à l'adénopathie prévalente dans 8% des cas. Nous n'avons pas monté de différence entre le nombre de primitif retrouvé entre les amygdalectomies ipsilatérales les bilatérales (p=0,177).

Ces chiffres sont concordant avec la littérature où l'amygdalectomie homolatérale aurait un taux de détection de 18 à 45% (10) et l'amygdalectomie controlatérale à l'adénopathie prévalente aurait un taux de détection variant de 10 % à 25% (8)(11).

L'amygdalectomie ressort dans notre étude comme un facteur protecteur dans la survie sans récidive des patients p= 0,007. Ce critère doit toutefois être considéré avec prudence devant le faible effectif de notre cohorte et surtout devant le biais de prise en charge : l'amygdalectomie a été préférentiellement proposée chez les patients avec un bon état général et un stade ganglionnaire résécable pouvant bénéficier dans le même temps de d'un curage ganglionnaire. De plus l'amygdalectomie n'a pas influencé significativement la survie globale p=0,07.

Actuellement il n'existe pas de consensus sur le caractère uni ou bilatéral de l'amygdalectomie en France ni dans les dernières recommandations de la NCCN 2018 (3). Le taux de métastases ganglionnaires controlatérales de 10% à 25% à un cancer primitif occulte de amygdale (8)(11) est un argument suffisant pour certains auteurs pour systématiser l'amygdalectomie bilatérale. Il s'agit du parti pris des recommandations nationales de Grande Bretagne (12).

Bien qu'ayant l'avantage d'être facilement accessible dans tout centre l'amygdalectomie comporte des risques hémorragiques, qui peuvent être un frein à la généralisation de l'amygdalectomie bilatérale.

Les facteurs de risque d'hémorragie post opératoire principaux décrits sont : l'âge adulte, et le sexe masculin dans certaines études (13) (14) (15). Ce qui correspond au profil des patients avec une ADPpCCE dans la littérature, et dans notre étude (80% d'hommes).

Les études étudiant le risque hémorragique des amygdalectomies portent essentiellement sur des cohortes d'enfant. Toutefois l'étude de 2014 menée par Ryo Ikoma et al. étudiait le risque sur 692 patients au japon, avec 57% d'adultes. Le risque hémorragique global était alors de 11, 6% (1,6% d'hémorragie primaire et 10% de secondaire) dont 2,6% des patients ont nécessité une reprise opératoire (13).

Dans notre cohorte 4 patients (8,5%) ont eu une complication hémorragique secondaire à l'amygdalectomie (chute d'escarre). Parmi eux 3 avaient eu une amygdalectomie bilatérale et 3 ont été repris au bloc opératoire (75%).

En plus des risques hémorragiques, une limite opposable à la généralisation de l'amygdalectomie bilatérale est qu'il ne semble pas exister d'augmentation de rechute muqueuse ou de progression chez les patients qui ont eu uniquement une amygdalectomie homolatérale par rapport à ceux qui ont bénéficier d'une amygdalectomie bilatérale (7). Dans notre étude il n'existait pas non plus de différence de survie significative entre les groupes ayant bénéficié d'une amygdalectomie homolatérale versus bilatérale pour la survie globale (p=0,395) ni pour la survie sans récidive (p=0,43).

Des études prospectives de plus grand effectif devraient être menées pour répondre à cette question.

Une des explications possible serait que ce primitif amygdalien occulte controlatéral à l'ADPpCCE, à priori de petite taille car non détecté lors du TEP TDM et de la palpation endoscopique, serait traité lors d'une radiothérapie de l'étage oropharyngé.

Il est admis que la base de langue et les amygdales sont les sites des primitif occultes les plus fréquents : 80 à 90% (14)(16).

En 2009 l'étude de Cianchetti et al portant sur 236 patients avec une ADPpC retrouve environ 44,7% de primitif amygdalien et 43,9% de primitifs en base de langue. Toutefois le TEP TDM n'était pas systématique (seuls 21%) et seuls 33% avec avaient eu une amygdalectomie (10).

Koch et al qui présente les mêmes critères d'inclusions que notre étude et la réalisation systématique d'une amygdalectomie bilatérale, retrouve 30% de primitif amygdalien (11).

Dans notre étude les patients avec un cancer amygdalien étaient statistiquement moins fumeurs (p=0,029), et avaient une meilleure survie sans progression avec plus de patients « vivants contrôlés » (p=0,015) que ceux sans primitif retrouvés.

Ces deux résultats sont probablement une conséquence de l'association statistiquement significative (p=5,08*10⁻⁶) au statut p16+ des cancers amygdaliens.

En effet 10 des 12 carcinomes amygdaliens étaient p16+ (83%), sachant que pour les 2 autres patients le statut était indéterminé.

Les cancers amygdaliens p16+ sont connus pour avoir un meilleur pronostique et une moindre consommation alcoolo tabagique (17).

Les patients avec un cancer amygdalien avaient statistiquement une atteinte plus fréquente de l'aire II (p=0,046). Cela est cohérent car le secteur II est le premier relais ganglionnaire de l'oropharynx (11)(18).

Toutefois l'aire II est également le plus fréquent des secteurs envahis des ADPpC (suivi des aires : III> I, IV et V) (7)(19). La seule invasion de cette aire II ne permet pas donc pas d'orienter le primitif, et plus les aires envahies sont nombreuses plus il est complexe de situer le potentiel primitif en fonction du drainage lymphatique.

L'HPV est également un marqueur d'orientation vers un primitif oropharyngé pour les ADPpCCE (3) (20). Dans la littérature la prévalence des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx p16+ est forte : environ 45,8% en europe (20), elle est plus élevée aux USA avec en moyenne 60% (6).

Trouver un primitif est un objectif important pour permettre d'améliorer la survie globale et sans récidive (9)(11)(21).

C'est également le cas dans notre étude. La p16+ ne serait pas la seule explication du bon pronostic des patients avec un cancer amygdaliens (83% p16+ ,17% indéterminé), car, en analysant uniquement le sous groupe p16+ (avec ou sans primitif retrouvé) la survie globale et sans récidive est meilleure (respectivement (p=0.075 et p=0.066)) si un cancer amygdalien est retrouvé.

Il est probable que cela soit en lien avec l'adaptation potentielle du traitement au primitif en proposant un traitement ciblé avec une potentielle chirurgie curative et une décroissance de la morbidité d'un « sur traitement » (épargne de la radiothérapie adjuvante, ou une modification des champs d'irradiation).

Les principales limites de notre étude sont son caractère rétrospectif et sa faible puissance numérique.

On pourrait également discuter la méthode de recherche de l'HPV. Elle est basée ici sur la recherche de la protéine p16 en immunohistochimie devant le lien établi entre une transcription active d'HPV et la surexpression de p16 dans les cellules tumorales. Il s'agit de la méthode la plus largement employée pour rechercher l'HPV, elle est recommandée par les NCCN 2018.

Mais cette technique manque de spécificité puisqu'il a été démontré que 15 à 20% des tumeurs p16-positives étaient HPV-négatives (22)(23)(24). De plus la seule présence de l'HPV ne signe pas sa pathogénicité.

En théorie le gold standard prouvant la présence, et la pathogénicité, de l'HPV consiste à rechercher les transcrits viraux E6 et E7(25) par RT-PCR. Malheureusement, la fixation au formol des tissus tumoraux, suivie de l'inclusion en paraffine, dégradent ces micro- ARN(25). Ce dosage était donc irréalisable à postériori pour notre étude.

Plusieurs perspectives se dégagent de notre étude.

Nos résultats ont montré que les primitifs oropharyngés ont été retrouvés exclusivement chez les patients p16+ et jamais chez les patients p16-. Cela amène donc à discuter une intensification de la recherche du primitif au niveau de l'oropharynx chez les patients p16+. Il est pour cela nécessaire de connaître le statut p16 le plus tôt possible.

La cytoponction est une technique simple et peu invasive, à réaliser en première intention. Connaître le statut HPV dès cette étape pourrait être utile pour orienter la recherche du primitif.

Une étude a évalué la faisabilité de cette recherche qui semble prometteuse.

Elle montre que l'incidence de l'HPV dans le matériel tumoral est la même, qu'elle soit déterminée lors d'une cytoponction (avec PCR détectant l'ADN viral des HPV de génotype à haut risque) ou lors d'un prélèvement histologique inclus en paraffine et formolé (avec immunohistochimie détectant la p16).

De façon intéressante la présence d'HPV avait pu être déterminée sur le matériel de cytoponction même si celui-ci présentait une morphologie non contributive (présence de nécrose).(20)

Ainsi les patients p16+, pourraient préférentiellement bénéficier de prélèvements maximalistes de l'oropharynx. A l'amygdalectomie bilatérale pourrait s'ajouter une amygdalectomie basi linguale.

L'étude de Karni et al. sur 30 patients évaluant l'intérêt de la chirurgie laser trans orale (TLM : transoral laser microsurgery), retrouve un primitif tumoral oropharyngé dans 94% des cas (37% étaient localisées dans les amygdales palatines et 63% dans les amygdales linguales) (9) contre 25% de primitifs oropharyngé sans cette technique. Selon cette étude la chirurgie laser trans orale permettrait une augmentation significative de la survie sans progression p=6*10⁻⁶.

Toutefois elle compare des groupes de patients n'ayant pas bénéficié de la même prise en charge pour la recherche d'un primitif dans les amygdales palatines ce qui apparait être un biais important: en cas d'examen sous endoscopie générale négatif, le groupe ayant bénéficié de la TLM a bénéficié d'une amygdalectomie palatine laser ipsilatérale systématique et d'une amygdalectomie linguale laser, alors que le groupe sans TLM n'a bénéficié d'une amygdalectomie palatine que dans 3 cas sur les 12 patients inclus et de biopsies de la base de langue.

Les patients n'ont pas bénéficié de TEP TDM dans leur prise en charge. Cette étude n'a pas non plus étudié la survie globale, ni pris en compte le statut p16+ des patients.

Une revue de la littérature portant sur 8 études, évaluant le bénéfice d'une exérèse des amygdales linguales (par TORS ou TLM) sur les ADPpCCE chez 139 patients a retrouvé 56% de primitifs au niveau de amygdales linguales (16) avec 6% des amygdalectomies linguales controlatérales positives (16). Pour les auteurs, l'important taux de découverte de carcinomes linguaux (56%) serait un argument pour inscrire l'amygdalectomie linguale comme une étape systématique de la prise en charge des ADPpCCE.

Plusieurs biais sont soulignés par l'étude comme la réalisation variable du TEP TDM. Mais les auteurs relativisent l'impact de son absence, car les tumeurs retrouvées sont majoritairement (pour 57%) infra centimétriques, et le TEP à un seuil de sensibilité de 1cm. Cette étude n'a pas étudié les résultats de l'amygdalectomie palatine, qui n'était d'ailleurs pas faite systématiquement (seulement dans 68% des patients inclus).

Vikas Mehta et al rapporte une étude rétrospective de 10 patients avec une ADPpCCE. Ils ont tous bénéficiés d'un TEP TDM et une d'amygdalectomie bilatérale sans succès pour retrouver le primitif et d'une TORS permattant TORS et de la TLM d'effectuer une exérèse des amygdales basi-linguales. La moyenne des primitifs de la base de langue découverts est de 9 mm, la médiane est 7mm, avec dans la majorité des cas un statut p16+ : 8 patients sur 9 (88,9%) (26). Ces données suggèrent que lorsqu'une amygdalectomie échoue à identifier le site primaire dans une ADPpCCE p16+, il existe une forte probabilité d'identification du site de la tumeur primaire avec une résection des amygdales linguales TORS.

Bien qu'il soit incertain que les taux élevés d'identification de primitifs avec la TORS ou la TLM auraient une incidence sur le devenir des patients (7) l'ensemble de ces études suggèrent un meilleur rendement diagnostic de la par rapport aux biopsies ciblées de la base de langue (27).

Ce nouvel outil diagnostique et thérapeutique tend à se généraliser, selon Farnebo et al étudant les principaux centres de 5 pays nordiques, la TORS est utilisée de façon systématique dans 23% des procédures pour la recherche d'un primitif. Elle est devenue une alternative aux biopsies dirigées en Suède et en Finlande.

Toutefois la TORS présente des inconvénients, principalement le risque de saignement (immédiat avec atteinte de l'artère linguale, rare, ou à distance avec une chute d'escarre) (26) et des dysphagies post opératoires qui peuvent conduire à une nutrition entérale provisoire.

2.5. Conclusion

L'amygdalectomie doit être réalisée pour la recherche du primitif des ADPpCCE, dans notre cohorte elle a permis la découverte de 12 primitifs amygdalien sur 47 amygdalectomies (26%). Les cancers amygdaliens découverts présentaient une association significativement élevée avec le statut p16+, et un meilleur pronostic que les ADPpCCE.

Déterminer précocement le statut p16+ à la cytoponction, serait intéressant pour permettre de s'orienter préférentiellement vers un primitif oropharyngé.

La prise en charge des patients avec une ADPpCCE pourrait être optimisée en réalisant systématiquement : une amygdalectomie palatine bilatérale et amygdalectomie linguale (éventuellement au robot), chez les patients p16+ d'autant plus s'il existe un envahissement massif du secteur II. Des études prospectives devront confirmer l'intérêt de cette prise en charge.

2.6. Bibliographie:

- 1. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, Garavello W. Neck lymph node metastases from unknown primary. Cancer Treat Rev. 2017 Feb;53:1–9.
- 2. Wang H-Y, Kim G, Cho H, Kim S, Lee D, Park S, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7, hTERT, and Ki67 mRNA RT-qPCR assays on formalin-fixed paraffin-embedded cervical tissue specimens from women with cervical cancer. Exp Mol Pathol. 2015 Jun;98(3):510–6.
- 3. Eskander A, Ghanem T, Agrawal A, Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. Head Neck. 2018 Mar;40(3):614–21.
- 4. Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, Schick B, Rübe C, Büchler BS, et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol Head Neck Surg. 2017 Jun;274(6):2557–66.
- 5. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil tumors. The Laryngoscope. 2009 Jan;119(1):102–6.

- 6. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management. Lancet Oncol. 2010 Aug;11(8):781–9.
- 7. Martin JM, Galloway TJ. Evaluation and Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary. Surg Oncol Clin. 2015 Jul 1;24(3):579–91.
- 8. Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Jun;46(4):283–7.
- 9. Farnebo L, Laurell G, Mäkitie A. A Nordic survey on the management of head and neck CUP. Acta Otolaryngol (Stockh). 2016 Nov;136(11):1159–63.
- Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. The Laryngoscope. 2009 Dec;119(12):2348–54.
- Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2001 Mar;124(3):331–3.
- 12. Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S170–5.
- 13. Ikoma R, Sakane S, Niwa K, Kanetaka S, Kawano T, Oridate N. Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. Auris Nasus Larynx. 2014 Aug;41(4):376–9.
- Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2005 Feb;132(2):281–6.

- 15. Tomkinson A, Harrison W, Owens D, Harris S, McClure V, Temple M. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy. The Laryngoscope. 2011 Feb;121(2):279–88.
- 16. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale. 2016 May 4;45(1):28.
- 17. 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 Oncol. 2017 Apr;67:29–36.
- 18. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck. 1990 Jun;12(3):197–203.
- 19. Kinder KJ, Lavertu P, Yao M. Positron Emission Tomography in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary. PET Clin. 2012 Oct;7(4):443–52.
- 20. Rollo F, Dona' MG, Pellini R, Pichi B, Marandino F, Covello R, et al. Cytology and direct HPV testing on Fine-Needle aspirates from cervical lymph node metastases of patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma or occult primary. Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol. 2018 Jun 6;
- 21. Theodoraki M-N, Veit JA, Hoffmann TK, Greve J. Synchronous bilateral tonsil carcinoma: case presentation and review of the literature. Infect Agent Cancer [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Oct 15];12(1). Available from: http://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-017-0146-5
- 22. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel E-JM, Haesevoets A, Snijders PJF, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. Int J Cancer. 2007 Dec 1;121(11):2465–72.
- 23. Dahlstrand H, Näsman A, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Dalianis T. Human papillomavirus accounts both for increased incidence and better prognosis in tonsillar cancer. Anticancer Res. 2008 Apr;28(2B):1133–8.

- 24. Wasylyk B, Abecassis J, Jung AC. Identification of clinically relevant HPV-related HNSCC: in p16 should we trust? Oral Oncol. 2013 Oct;49(10):e33-37.
- 25. Basu P, Banerjee D, Mittal S, Dutta S, Ghosh I, Chowdhury N, et al. Sensitivity of APTIMA HPV E6/E7 mRNA test in comparison with hybrid capture 2 HPV DNA test for detection of high risk oncogenic human papillomavirus in 396 biopsy confirmed cervical cancers. J Med Virol. 2016 Jul;88(7):1271–8.
- 26. Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris RL, Nance M, et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. The Laryngoscope. 2013 Jan;123(1):146–51.
- 27. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck. 2013 Jan;35(1):123–32.

3. ARTICLE N°2: ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE DES PATIENTS AVEC UNE ADP PREVALENTE

3.1. Introduction

La prise en charge des patients avec une ADPpC (adénopathie prévalente cervicale) est un challenge thérapeutique controversé.

En effet il n'existe pas de grande étude prospective car il s'agit une pathologie rare et il existe une grande diversité de cas avec une disparité de leur histologie, de leur envahissement ganglionnaire, de l'état état général, des facteurs de risques tumoraux (tabac, HPV, EBV). Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a édité en 2017 de nouvelles recommandations diagnostiques et thérapeutiques, avec une 8ieme classification TNM qui vise à mieux représenter le pronostic des patients selon des critères histocliniques.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'analyser les caractéristiques cliniques et le devenir des patients du centre hospitalo universitaire (CHU) de Marseille avec une ADPpCCE (adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde) de janvier 2008 à décembre 2017. Nous nous intéresserons également aux différents facteurs pronostiques, à la pertinence de la nouvelle TNM, et aux changements thérapeutiques induits.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Modèle de l'étude

Cette étude a été approuvée en avril 2018 par la Direction de Recherche Clinique et Innovation et par le Comité des Libertés Informatiques, numéro de validation n° 2018-28. Elle a également été approuvée le 24 mai 2018 par le comité d'éthique de la faculté d'Aix Marseille.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique étudiant les dossiers de patients pris en charge de janvier 2008 à décembre 2017 au centre hospitalo universitaire de Marseille (C.H.U).

3.2.2. Recueil des données

3.2.2.1. Comment les patients ont-ils été retrouvés ?

Nous avons regardé sur la période de janvier 2008 à décembre 2017 inclu : -tous les dossiers de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) présentés au CHU avec

le terme « adénopathie prévalente » ou « adénopathie précessive » soit 318 dossiers.

-les TEP réalisés au CHU de Marseille.

-tous les patients avec un codage CCAM (classification commune des actes médicaux) d' « amygdalectomie » soit 176 dossiers.

3.2.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusions étaient : Tout patient avec:

une adénopathie cervicale métastatique d'un carcinome épidermoïde confirmée histologiquement, et une absence de tumeur primitive découverte après un examen clinique et d'imagerie standardisé.

L'examen clinique comprenait :

l'interrogatoire à la recherche des facteurs de risques cancérigènes : un tabagisme ou un éthylisme chronique. Les antécédents (ATCD) néoplasiques.

L'état général: statut OMS, IMC.

Les signes fonctionnels associés, bien que généralement absents : douleur dysphonie dyspnée, dysphagie, odynophagie, otalgie.

Les signes évoquant une hémopathie (prurit, sueurs nocturnes) et une porte d'entrée infectieuse sous jacente (pour un diagnostic différentiel septique).

L'examen physique comprenait la palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Le primitif a été recherché par l'inspection de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, des fosses nasales. La palpation bi digitale de toute zone accessible de la sphère ORL : dont la base de langue, et de l'amygdale.

Une nasofibroscopie a été réalisée pour l'examen des fosses nasales, du cavum, et du pharyngo larynx (trophicité et mobilité).

Tous les patients ont eu un examen clinique avec endoscopie sous anesthésie générale. Il devait être normal pour inclure le patient dans l'étude.

Tous les patients de l'étude ont eu une amygdalectomie diagnostique n'ayant pas permis de retrouver de tumeur primitive.

Le bilan paraclinique comprenait :

Un TDM cervicofacial et thoracique avec injection, un 18fdgTEP TDM pour tous les patients. L'imagerie avait été effectuée avant toute procédure invasive afin d'éviter les résultats faussement positifs ou d'autres mauvaises interprétations en raison du traumatisme des tissus. Le suivi reposait sur le dossier informatisé du C.H.U, le patient ou son généraliste ont été

appelés en cas de perdus de vue.

Les critères d'exclusions étaient :

- -un antécédent de cancer ORL.
- -une suspicion clinique ou paraclinique de tumeur primitive, confirmée par l'histologie.
- -un cancer primitif retrouvé.
- -une absence de suivi.

3.2.2.3. Classification TNM

Les patients de notre étude ont été classés selon la 7ieme classification TNM AJCC (American Joint Committee for Cancer) et la 8ieme classification TNM, rentrée en vigueur depuis fin 2017 Tableau 1, 2, 3 et 4.

D'après cette 8e édition de la classification des cancers de la tête et du cou : le cancer primitif non détecté à l'issue du bilan diagnostique exhaustif est qualifié de cTx, ou cT0 oropharyngé en cas de p16+(1).

Pour la classification ganglionnaire, celle-ci suit les définitions du cancer de l'oropharynx pour les carcinomes HPV positifs et du nasopharynx pour ceux EBV positifs.

Pour les patient HPV et EBV négatifs une classification N modifiée a été proposée intégrant la notion d'extension extracapsulaire ganglionnaire (ECE).

L'ECE est définie comme une extension macroscopique de la tumeur en dehors du ganglion, elle peut être constatée cliniquement, ou sur un examen d'imagerie.

L'ECE clinique dans la classification cTNM correspond à une atteinte cutanée ou à une invasion des tissus mous avec une fixation par atteinte profonde des tissus musculaires sous-jacents ou des structures adjacentes ou des signes cliniques d'atteinte nerveuse.

L'ECE de la classification pTNM fait l'objet d'une description plus détaillée :

- EEC mineure ≤ 0.2 cm au-delà de la capsule ganglionnaire
- EEC majeure > 0,2 cm au-delà de la capsule ganglionnaire. La présence de cellules carcinomateuses dans les tissus mous dans les voies de drainage lymphatique sans ganglion lymphatique identifiable équivaut à des ganglions positifs en rupture capsulaire majeure.

Tableau 1: représentation de la classification clinique N des adénopathies prévalentes cervicales d'après la7ieme TNM :

N1	métastase dans un seul ganglion lymphatique unilatéral de taille ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension			
N2a: métastase unique dans un ganglion lymphatique > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dir				
N2	N2b : métastases unilatérales multiples toutes ≤ 6 cm			
	N2c : métastases bilatérales ≤ 6 cm			
N3	métastase dans au moins un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension			

Tableau 2 : représentation de la classification clinique N des adénopathies prévalentes cervicales p16+, ou des cancers de l'oropharynx d'après la 8ieme TNM

cN1	Un ou plusieurs ganglion lymphatique unilatérial, dont la taille ≤ 6 cm
cN2	Ganglion(s) lymphatique(s)controlatéral ou bilatéraux, dont la taille ≤ 6 cm
cN3	Ganglion(s) lymphatique(s) dont la taille > 6 cm

cN: Classification clinique de N

Tableau 3 : représentation de la classification anatomopathologique N des adénopathies prévalentes cervicales p16+ ou des carcinomes de l'oropharynx d'après la 8ieme TNM

pN1	Métastases dans 4 ganglions ou moins
pN2	Métastases dans plus de 4 ganglions

pN: Classification anatomopathologique de N

Tableau 4 : représentation de la classification clinique et anatomopathologique du stade N des adénopathies prévalentes cervicales p16 et EBV négatives d'après la 8ieme TNM.

N1	Métastases dans un unique ganglion lymphatique unilatérial, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
	Métastases dans un unique ganglion lymphatique unilatérial, > 3 cm et < 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE
N2a	négatif
N2b	Métastases dans plusieurs ganglions lymphatiques unilatériaux, < 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
	Métastases dans des ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, < 6 cm dans sa plus grande dimension et
N2c	ECE - négatif
N3a	Métastases dans des ganglions lymphatiques, ≥ 6 cm dans sa plus grande dimension et ECE négatif
N3b	Métastases dans tout type de ganglion(s) et cliniquement ECE positif

La source de tableaux de TNM de la 8ieme édition est l' AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) publiée par Springer Science and Business Media LLC (springer.com). Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer.

Dans notre étude, pour permettre la comparaison de patients entre la 7ieme et 8ieme classification, les différents stades ont été simplifiés en N1, N2 et N3 sans sous groupe.

3.2.3. Marqueurs tumoraux

Les prélèvements histologiques ont été traités selon la démarche suivante : ils ont d'abord été fixés dans du formol à 10% dès leur réalisation (fixation). Puis inclus en paraffine après passage par l'automate Tissue-Tek VIP. Les blocs ont été coupés au microtome avec une épaisseur de 3,5 microns.

La lame blanche obtenue a été d'abord lue après la réalisation d'une coloration standard HPS

(hématoxyline, phloxine, safran). En cas de carcinome épidermoïde nous avons recherché initialement ou à postériori la présence de l'HPV et de l'EBV.

La présence d'HPV dans les cellules tumorales reposait sur la détection de la protéine p16 en immunohistochimie (p16+). L'anticorps secondaire était le clone E6H4 référence 6695248001 du laboratoire Roche, via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana. La précipitation du substrat était de couleur marron en cas de positivité.

La présente d'EBV (Epstein-Barr virus) a été réalisée lors d'une hybridation in situ avec la sonde EBER VENTANA-ROCHE (Epstein-Barr Virus Early RNA Probe ; REF : 800.2842 ; GTIN : 04015630971923) via l'automate Bench Mark Ultra de Ventana.

La recherche de la présence d'EBV et/ou d'HPV a été réalisée sur 25 patients (sur 40) :

- 3 patients ont bénéficié des deux analyses lors de leur prise en charge initiale.
- 22 patients ont été testés rétrospectivement après avoir obtenu leur consentement écrit Pour 15 patients le statut EBV ou p16 n'a pas pu être déterminé, car les prélèvements histologiques n'étaient pas disponibles.

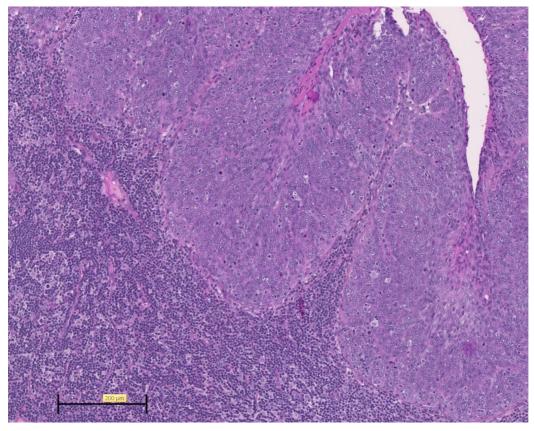


Figure 1: photo de lame histologique représentant la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien en coloration HPS (hématoxyline, phloxine, safran) fort grossissement (échelle en bas et à gauche).

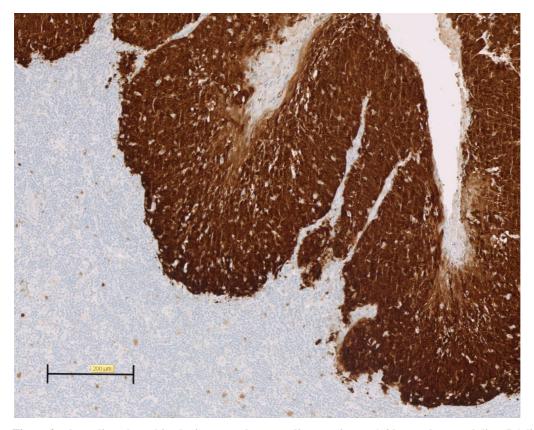


Figure 2: photo d'une lame histologique avec la coupe d'un carcinome épidermoïde amygdalien. Réalisation d'une immunohistochimie pour la recherche de la p16. Les cellules p16+ apparaissent colorées en marron avec une forte intensité, fort grossissement.

3.2.4. Type d'analyse statistique :

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population incluse

40 patients ont été inclus au total.

Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 5

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente					
	moyenne mediane bornes (min/max				
âge au diagnostic (années)	59,7	57	38-84,2		
IMC (kg/m²)	25	24,5	16,3-35,1		

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente				
Critères	Nombre	%		
Population étudiée	40			
Sexe				
homme	33	83%		
femme	7	18%		
Tabac				
oui	33	83%		
non	6	15%		
inconnu	1	3%		
Alcool				
oui	18	45%		
non	19	48%		
inconnu	3	8%		
Statut OMS				
=0	18	45%		
>0	22	55%		
stade N 7ieme TNM				
N1	10	25%		
N2	26	65%		
N3	4	10%		
stade N 8ieme TNM				
N1	15	38%		
N2	14	35%		
N3	11	28%		
Stade M				
M 0	40	100%		
M1	0	0%		
Nombre d'adenopathies dans un				
secteur ganglionnaire:				
I	5	8%		
II	33 16	51% 25%		
III IV	6	25% 9%		
V	5	8%		
Envahissement ganglionnaire				
unilatéral	38	95%		
bilatéral	2	5%		

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente				
Critères	Nombre	%		
Extension extracapsulaire	-			
oui	12	30%		
non	26	65%		
inconnu	2	5%		
Rupture capsulaire		=00/		
oui	23	58%		
non	14	35%		
inconnu	3	8%		
Adénopathie nécrotique	20	500/		
oui	20	50%		
non	9	23%		
inconnu	11	28%		
Embols vasculaires	4	100/		
oui	4	10%		
non	18	45%		
inconnu	18	45%		
Engainement péri nerveux	4	10%		
oui	18	45%		
non	18	45%		
inconnu	10	4370		
Adénectomie avant curage	20	50%		
oui	20	50%		
non	20}	3070		
Nombre de N+ dans le curage	24	60%		
0-1	12	30%		
≥2 inconny	4	10%		
inconnu	`}	1070		
Exerese complete lors du curage	}			
ganglionnaire (35 patients)				
oui	31	89%		
non	4	11%		
Statut HPV				
p16+	8	20%		
p16-	17	43%		
non connu	15	38%		
Différentiation anatomopathologiqu	e			
bien différencié	17	43%		
moyennement différencié	7	18%		
peu differencié/ indifférencié	16	40%		

Tableau 5 : description des caractéristiques épidémiologiques des 40 patients avec une adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde.

Il s'agissait majoritairement d'hommes (83%) l'âge moyen était de 59,7 ans (de 38 à 84,2 ans). La plainte principale des patients était une masse cervicale isolée.

L'histologie la plus fréquente parmi les carcinomes épidermoïde était le sous type : bien et peu différencié 43%, suivi des groupes peu différencié 40% puis moyennement différencié 18%.

Ils étaient majoritairement fumeurs (83% tabagisme actif ou sevré) et non éthylique (48%). 45% d'entre eux avaient un bon état général au diagnostic avec un statut OMS = 0. Cette évaluation prend en compte les comorbidités des patients.

L'IMC était de 25kg/m² en moyenne.

Aucun patient n'avait de métastase au diagnostic.

La taille moyenne des ADP était de 4cm

La majorité des extensions ganglionnaires était unilatérale 95% et bilatérale dans 5% L'extension extra capsulaire était retrouvée dans 30% des cas.

Le délai moyen entre les premiers symptômes et la RCP était de 7 mois, mais ce chiffre est difficile à apprécier, avec un minimum de 15 j et un maximum de 5 mois.

Sur les 25 patients testés : 8 (20%) sont p16+, 17 (40%) sont p16- et 15 (38%) n'ont pas eu de dosage (Figure 1 et Figure 2).

Aucun n'était positif pour l'EBV.

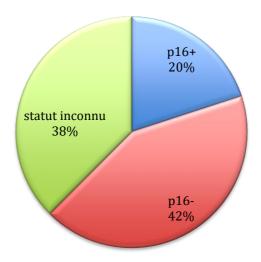
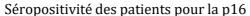


Figure 8 : étude de la répartition du statut p16 au sein des 40 patients avec une adénopathie cervicale prévalente de carcinome épidermoïde



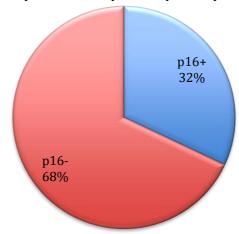


Figure 4 : étude de la distribution du statut p16 des 25 patients avec une adénopathie cervicale prévalente de carcinome épidermoïde, en excluant 15 les patients chez qui le dosage n'a pu être réalisé

50% des patients ont eu une adénectomie, mais celle-ci a été rattrapée par un curage dans 16 cas sur 20 (80%).

Le curage était complet dans 89% des cas et comptait peu d'adénopathie maligne 60% (0 et 1).

Les aires ganglionnaires les plus envahies étaient : l'aire II (33gg) =51% > III (16gg)= 23% > IV (6gg)=9%%>I et V (5gg)= 8% chacun (Figure 3).

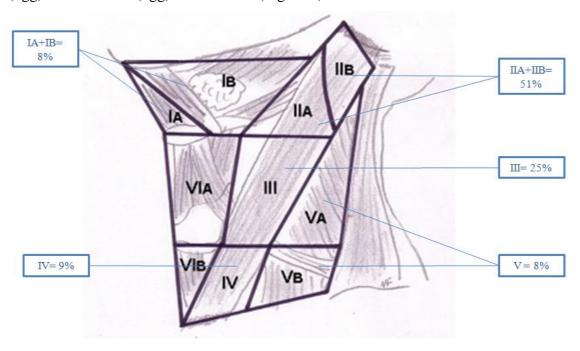


Figure 5: localisation des adénopathies, chez les 40 patients avec une adénopathie prévalente de carcinome épidermoïde de notre étude.

3.3.2. Comparaison entre les patients p16 positifs et négatifs.

25 patients des ADPpCCE inclus, ont pu bénéficier du dosage de la p16 et de l'EBV. Les différences histo cliniques entre le sous groupe p16+ et p16- sont résumées dans le tableau 6.

	p16+		p16-		
	N	%	N	%	p (test de fisher, ou Log Rank pour les survie)
Population totale	8	70	17	70	
Sexe			-,		
M	8	100%	15	88%	
F	0	0%		12%	1
Extension extracapsulaire	***************************************				
oui	2	25%	7	41%	
non	6	75%	10		0,661
Stade N 7ieme TNM					0,001
N1	3	38%	2	12%	
N2	5	63%	13	76%	
N3	0	0%	2	12%	0,351
Stade N 8ieme TNM					,
N1	8	100%	2	12%	
N2	0	0%	7	41%	
N3	0	0%	8	47%	5,9173E-05
Adénopathie kystique					
oui	1	13%	0	0%	
non	2	25%	11	65%	
NR	5	63%	6	35%	0,114
Ethylisme					
actif/sevré	2	25%	8	47%	
jamais	6	75%	9	53%	0,402
Tabac					
actif/sevré	6	75%			
jamais	2	25%	1	6%	0,231
Survie globale (mois)					
	64,3		27,83		0,303
Survie sans progression (mois)					
	68,6		28,98		0,284
Age au diagnostic (moyenne en	63,6		59,9		0,56
années)					

Tableau 66: présentation des différences entre le sous groupe p16+ et p16- de 25 patients avec une adénopathie prévalente de carcinome épidermoïde

Les patients p16+ ont significativement un stade ganglionnaire plus faible avec la 8ieme TNM : 100% de N1.

Bien que non statistiquement significatives il se dégage les tendances suivantes pour les patients p16+ par rapport aux patients p16-:

- Les p16+ étaient plus souvent des hommes
- Les p16 + avaient tendance à moins avoir d'ECE
- Les p16 + avaient plus d'ADP kystiques
- Les p16 + étaient moins OH
- Les p16+ étaient moins fumeurs
- Les p16+ étaient une meilleure survie globale
- Les p16+ étaient une meilleure survie sans récidive
- Les p16+ étaient plus âgés.

3.3.3. Facteurs pronostiques influençant la survie globale :

Sur la cohorte des 40 patients, le suivi médian a été de 48 mois.

La survie globale des ADPpCCE à 2 ans est de 80% et à 5 ans de 63%.

La survie sans récidive à 2 ans est de 68% et à 5 ans de 54,3%.

Les courbes de survies significatives sont dans l'annexe 1

Parmi les critères significatifs :

Sur le critère de la survie globale et sans récidive :

- -L'ECE était un facteur de mauvais pronostic pour la survie globale $p = 0.153*10^{-4}$ et la survie sans récidive $p = 6.78*10^{-6}$
- -Un statut OMS= 0 contre ceux >0 était un facteur de bon pronostic pour la survie globale p= 0,007 et la survie sans récidive p= 0,027
- -Un curage ganglionnaire était un facteur de bon pronostic pour la survie globale p= 0,03 et la survie sans récidive p= 0,034
- -L'exérèse complète des adénopathies lors du curage était un facteur de bon pronostic pour la survie globale p= 9,78*10⁻⁶, et la survie sans récidive p= 0,002

<u>Sur le critère de la survie globale uniquement</u> : deux autres critères ressortaient comme des significatifs:

L'envahissement de plus de 2 ganglions dans le curage étaient de mauvais pronostic p= 0,047 L'aire V envahie, constituait à un facteur de mauvais pronostic p= 0,005

Parmi les critères non significatifs :

Les autres critères avaient tendance à être des facteurs de mauvais pronostic en survie globale et sans récidive :

- -le tabagisme actif ou sevré comparé à ceux qui n'avaient jamais fumé (p=0,165 et p=0,089)
- -une consommation alcoolique active ou sevrée comparée aux buveurs à ceux qui ne consommaient pas d'alcool (p=0,571 et p=0,427)
- -le sexe masculin (p=0.706 et p=0.66)
- -une ADP nécrotique (p=0,432 et p=0,218)
- -les embols vasculaires (p=0,36 et p=0,453)
- -les engainement périnerveux, (p=0,623 et p= 0,371)
- -une rupture capsulaire (p=0.322 et p=0.256)
- -un traitement interrompu ou incomplet. (p=0.31 et p=0.691)

De façon non significative : un meilleur pronostic était constaté pour le groupe d'âge moyen (55-60ans), puis les patients très jeunes (<55ans), puis les patients âgés (>60ans) (p=0,16 et p=0,656).

Nous ne pouvons tirer aucune conclusion sur certains critères non significatifs, et avec des effets contradictoires sur la survie globale et sans récidive :

- -le caractère uni ou bilatéral de l'amygdalectomie : (p=0,44 et p=0,329).
- -le BMI du patient (p=0,436 et p=0,715).
- la différentiation anatomopathologique de la tumeur (bien, moyennement ou peu différentiée)

3.3.4. Comparaison de la 7ieme et 8ieme classification TNM:

Répartition du stade ganglionnaire selon la 7ieme TNM : 26 patients N2 (65%) > 10 patients N1 (25%) > 4 patients N3 (10%)

Stade N 7ième TNM

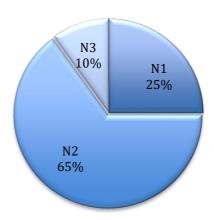


Figure 9: répartition de l'atteinte ganglionnaire selon la 7ieme TNM

Répartition du stade ganglionnaire selon la 8ieme TNM : 15 patients N1 (38%)> 14 patients N2 (35%) > 11 patients N3 (28%)

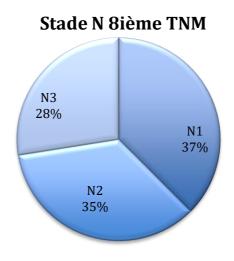


Figure 7: répartition de l'atteinte ganglionnaire selon la 7ieme TNM

La distribution du statut « N » des patients était modifiée : Cette 8ieme TNM a augmentée la discrimination des patients classés initialement N2 : vers le groupe N3 et N1.

Comparaison de la survie des groupes N1 N2 N3 en fonction de la 7ieme et 8ieme TNM :

Pour la 8ieme TNM la survie globale et sans récidive des patients classés N1> patients classés N2 > patients classés N3.

Pour la 7ieme TNM cela est également vrai pour la survie sans récidive, mais pas pour la

surgie globale où il existait une mauvaise correspondance entre le stade ganglionnaire et la survie des patients : la survie des malades classés N1> patients classés N3> patients classés N2.

D'après l'étude des courbes de la survie globale :

La 7ieme classification était corrélée à la survie de façon significative p=0,037. La 8ieme TNM était légèrement plus significative p=0,035.

D'après l'étude des courbes de la survie sans récidive :

La 7ieme classification était corrélée à la survie sans récidive de façon significative p=0,005, pour la 8ieme TNM la différence de survie devient encore plus significative p=0,001. Ainsi la 8ieme TNM est plus discriminante pour la survie globale et sans récidive que la 7ieme TNM.

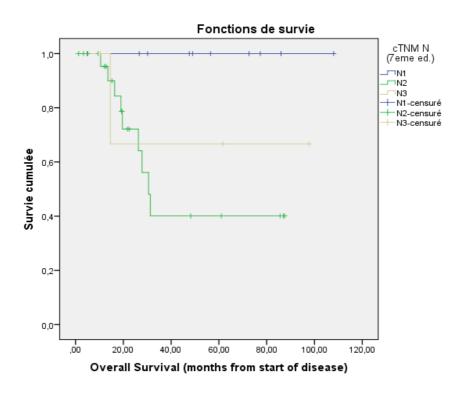


Figure 8: survie globale en fonction du stade N pour la 7ieme TNM.

Les patients classés N3 ont une meilleure survie globale que les patients classés N2.

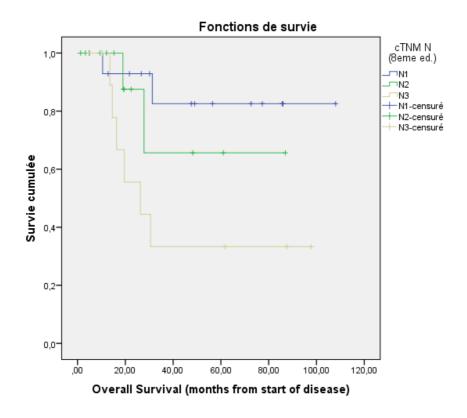


Figure 9: survie globale en fonction du stade N pour la 8ieme TNM

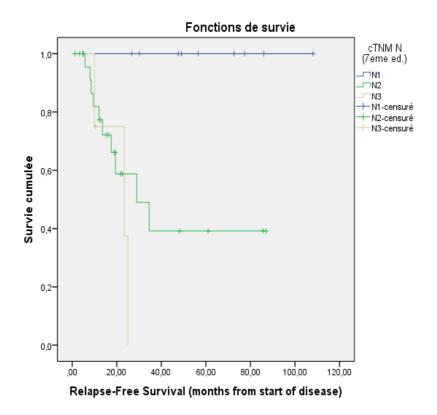


Figure 10: survie sans récidive en fonction du stade N pour la 7ieme TNM

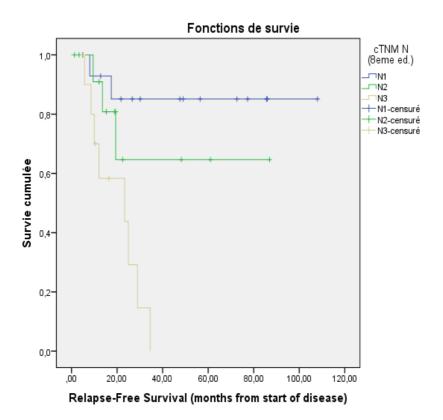


Figure 11: survie sans récidive en fonction du stade N pour la 8ieme TNM

3.3.5. Traitement et devenir

Descriptif des patients avec une adénopathie prévalente		
Critères	Nombre	%
Traitement	-	
Chirurgie seule (curage)	2	5%
Chirurgie puis radiothérapie	10	25%
Chirurgie puis radiochimiothérapie	24	60%
Radiochimiothérapie	3	8%
Radiotherapie seule	0	0%
Chimiothérapie seule	0	0%
Aucun traitement	1	3%
Traitement interrompu ou incomple	et	
oui	4	
non	33	
inconnu	3	
Devenir		
vivant controlé	24	60%
décédé	11	28%
vivant en progresssion	5	13%
Type de progression tumorale		
locorégionale	4	
métastatique	1	

Tableau 7: description de la prise en charge des 40 patients avec une adénopathie prévalente cervicale de carcinome épidermoïde.

Les 40 patients avec une ADPpCCE ont eu les traitements suivants :

- -2 patients (5%) ont eu seulement un curage ganglionnaire. Ils étaient classés selon la 7ieme et 8ieme TNM : N2 et ont refusé le traitement adjuvant.
- -10 patients (25%) ont eu un curage sur suivi d'une radiothérapie.
- -24 patients (60%) ont bénéficié d'un curage puis d'une radiochimiothérapie adjuvante.
- -3 patients (8%) ont eu une radiochimiothérapie sans curage préalable. Il s'agissait majoritairement de patient dont le stade ganglionnaire ou l'état général contre indiquait la réalisation d'un curage.
- -1 patient (3%) n'a eu aucun traitement, suite à un refus de soin.
- -Aucun patient n'a eu de la chimiothérapie seule.

Dans le sous groupe des 12 patients avec une ECE :

Les 12 patients ont tous eu une chimiothérapie adjuvante. Il s'agissait principalement de

Cisplatine.

Sur les 40 patients inclus, à la fin de l'étude :

- -11 patients (28%) étaient décédés,
- 5 patients (13%) était vivant mais en progression ganglionnaire,
- -24 patients (60%) patients étaient vivants contrôlés.



Figure 12: représentation de la distribution du statut des 40 patients avec une adénopathie prévalente cervicale d'un carcinome épidermoide à la fin de l'étude.

Parmi les 5 ADPpcCE considérées en progression:

4 patients (80%) ont récidivé sur N, 1 patient a présenté une métastase (10%).

Parmi les 36 curages réalisés lors de la prise en charge :

- -9 patients ont eu un curage radical
- -1 patient un curage radical modifié type I
- -3 patients un curage radical modifié type II
- -23 patients un curage radical modifié type III

Complications des 36 curages réalisés :

- 17 patients (47%) avaient une complication nerveuse type parésie ou paralysie secondaire :
- -9 patients avaient une atteinte du XI en lien avec les curages radicaux
- -3 une atteinte du X
- -2 patients avaient une lésion du nerf mentonnier
- -2 patients avaient une atteinte du XII
- -1 patient avait une lésion du IX.

3 patients (8%) ont eu une complication vasculaire : deux hématomes cervicaux, une lymphorhée. Aucun n'a été repris chirurgicalement.

1 patient (3%) a eu une complication septique immédiate (abcès cervical).

3.4. Discussion

Notre étude retrouve une population d'ADPpCCE dont les caractéristiques sont proches de celles décrites dans la littérature. Nous n'avons pas montré de différence significative entre les patients avec une ADPpCCE p16+ et p16-. La 8ieme TNM est plus discriminative que la 7ieme TNM sur la survie globale (respectivement p=0,035 contre p=0,037) et sans récidive (respectivement p=0,001 contre p=0,005).

Les facteurs pronostiques individualisés étaient principalement : l'ECE, le statut OMS, la réalisation d'un curage ganglionnaire, l'exérèse complète des adénopathies lors du curage.

La cohorte de 40 patients de notre étude semblait représentative des ADPpCCE, en effet historiquement cette population est de sexe masculin dans 80% des cas (2), 83% au CHU. L'âge moyen varie de 55 à 65 ans (2) il est de 59,7 ans pour notre étude. Ces patients ont fréquemment des antécédents de consommation éthylo-tabagique ayant un effet carcinogène synergique (2) c'était également le cas dans notre étude, respectivement 45% et 83% . La médiane de taille des ADPpC dans la littérature est de 3,5 à 5 cm (3), elle était de 4cm dans notre cohorte.

Conformément à la littérature le secteur le plus envahi était le secteur II (2) Le stade de la 7ieme TNM le plus fréquent était N2 conformément à la littérature (4).

Dans notre étude l'incidence des patients avec une ADPpCCE p16+ est de 32% chez les 25 patients testés, dans la littérature elle serait de 53% (1). Toutefois, contrairement à notre étude, la meta analyse de Troussier et al se fonde sur 2 études dont le statut HPV a été évalué avant les résultats des amygdalectomies ou biopsies, il existe donc dans ces cohortes des carcinomes de l'oropharynx HPV+, que nous avons éliminé de notre étude.

La différence entre ces deux chiffres également pourrait être liée à la perte d'information (15 patients de statut inconnu).

Les HPV sont des petits virus à ADN double brins. Il existe actuellement 130 types d'HPV. Les stéréotypes impliqués dans la cancérogénèse ORL qui sont majoritairement le 16 puis le 18, le 31 et le 33 (5).

L'incidence des carcinomes épidermoïdes HPV positifs, est en nette augmentation ces dix dernières années dans les pays développés (6) et varie en fonction des différentes régions étudiées selon un gradient géographique croissant du Sud au Nord où ils peuvent représenter plus de 80 % des cas (1).

Parmi le sous groupe des 25 patients dont le statut p16 est connu, le seul critère statistiquement différent entre les deux groupes p16+ et p16- est un stade ganglionnaire plus faible chez les p16+.

Avec la 8ieme TNM les ADPpCCE p16+ étaient statistiquement plus classées N1 : 100% des p16+ contre 12% des p16- (p= $5.9*10^{-5}$). Cela est en lien avec la nouvelle 8ieme TNM qui classe les ADPpCCE p16+ selon la TNM de l'oropharynx. Le groupe cN1 de la 8ieme TNM regroupe désormais des ganglions multiples et de plus grande taille (8iemeTNM cN1 : adénopathie(s) unilatérale(s) de moins de 6cm / 7ieme TNM cN1: adénopathie unique ipsilatérale \leq 3cm).

L'assimilation des ADPpCCE p16+ aux carcinomes de l'oropharynx p16+, est probablement secondaire à la découverte du rôle de l'HPV comme un marqueur orientant vers un primitif oropharyngé, les carcinomes épidermoïde de l'oropharynx p16+ constituant une unité épidémiologique à part ayant un bon pronostic (7).

Avec la 7ieme TNM le stade ganglionnaire des ADPpCCE p16 + était également plus faible comparé aux p16-, mais de façon non significative.

Conformément à la littérature les ADPpCCE p16 + avaient tendance à avoir moins d'ECE (4).

Les p16+ étaient plus souvent des hommes, conformément à la littérature (4).

Yasui et al étudiant une population de 109 patients retrouve qu'une adénopathie avec l'HPV étaient plus souvent kystique que solide ou nécrotique (33 versus 75%; OR, 6.2; 95% CI, 1.2–45.7; p =0.03)(8). Dans notre étude les ADPpCCE p16+ avaient plus d'ADP kystiques, mais ce résultat n'était pas significatif. En plus du faible effectif de notre cohorte cela peut être lié à un biais de description radiologique en fonction des opérateurs, et à la difficulté de différencier une petite adénopathie kystique de nécrotique.

Dans notre étude les p16+ avaient tendance à être plus âgés. Les résultats de la littérature sont variables à ce sujet .Selon l'étude rétrospective mono centrique de Kevin Motz et al étudiant

84 patients avec une ADPpCCE dont 79 patients avaient bénéficié de la recherche de HPV (par immunohistochimie (p16) ou hybridation in situ (ADN HPV)) : 90% étaient HPV+, il s'agissait majoritairement d'hommes 91% (p=0,005), jeunes avec une moyenne d'âge de 56,1 ans (p=0,002), comparé aux HPV-.

Le biais principal de cette étude concerne l'analyse des caractéristiques démographiques des patients : elle est réalisée avant que les patients bénéficient d'une amygdalectomie, biopsies ou résection des amygdales basilinguales. Hors 59,3% des primitifs ont été retrouvés, majoritairement dans l'oropharynx (56,3%) donc nous ne savons pas si les caractéristiques cliniques décrites correspondent à des ADPpCCE sans primitif ou à des carcinomes oropharyngés révélés par une ADPpC.

L'article de C.Fakhry et al rapporte que dans la population générale des Etats Unis la prévalence de l'infection à l'HPV dans la muqueuse orale est de 10% pour les hommes et de 4% pour les femmes. Les pics de d'âges où la prévalence est la plus forte seraient de 30–34 ans et (7.3%) et 60–64 ans (11.4%), sans que la cause soit connue.

Dans notre étude les p16 + consommaient moins d'alcool et étaient moins fumeurs. Cette tendance est également retrouvée chez les patients avec un cancer de l'oropharynx p16+ (9). Il existe peu de données épidémiologiques concernant strictement les patients avec une ADPpCCE, la majorité des articles dressent le profil de patients avec une ADPpCCE révélant une tumeur ultérieurement grâce aux biopsies ou amygdalectomies réalisées.

Dans notre étude, seuls 25% des patients avec une ADPpCCE p16+ n'avaient jamais fumé dans leur vie ce qui pourrait constituer un biais éventuel pour leur pronostic spécifique lié à l'HPV.

Dans notre travail les patients p16+ avaient tendance à avoir une meilleure survie globale et sans récidive que les p16- bien que cela soit non significatif (respectivement p=0,303 et p=0,284).

Un résultat significatif eu été intéressant car bien que le bon pronostic des carcinomes de l'oropharynx p16+ est connu (7), il n'a pas été mis clairement en évidence pour les ADPpCCE sans primitif retrouvé à l'issue de l'intégralité du bilan.

L'étude de Tribius, ayant les mêmes critères de définition des ADPpCCE que notre étude (hormis la réalisation du TEP qui n'avait pas été fait de façon systématique) retrouve sur les 63 patients inclus des survies globales à 2 ans similaires pour les p16+ et le groupe p16-. Par contre la survie sans récidive était meilleure pour le groupe p16+ (79,5% contre 67,8%; p =

0,3018). Cette étude met également en évidence le caractère péjoratif du tabac au sein de la population p16+: la survie globale des ADPpCCE p16+ et fumeurs >10 ans était moins bonne comparé au ADPpCCE p16+ fumant depuis moins de 10 ans(4).

Selon l'étude de Compton et al portant sur 25 ADPpCCE définies d'après les mêmes critères que notre cohorte : la survie globale et sans récidive à 5 ans était meilleure mais non significative pour le groupe ADPpCCE p16+. A 5 ans la survie globale était de 66,7% chez les HPV-positifs et de 48,5% chez ceux HPV-négatifs (p = 0,35), et la survie sans récidive était respectivement de 66,7% et 48,5% (p = 0,54). Dans cette étude 88% des patients étaient fumeurs, ce qui a pu biaiser un éventuel impact positif de l'HPV(10).

L'étude de Parc at al sur 58 patients retrouve que la p16+ est un facteur de bon pronostic significatif sur la survie sans récidive (p= 0.030; hazard ratio = 0.286; 95% CI, 0.092–0.887) (11).

Leur biais principal est selon nous leur critère de définition des ADPpCCE. Ils n'excluent pas les patients pour lesquels un primitif a été retrouvé à l'issue des prélèvements histologiques (22 patients sur 58 pour Parcs (dont 20 cancers de l'oropharynx)).

Dans le modèle connu des carcinomes épidermoïdes oropharyngés p16+ l'explication du meilleur pronostique des cancers induits par l'HPV repose sur le fait que ce virus entraine des altérations moléculaires spécifiques, différentes de celles liées au tabac, qui expliquerait la meilleure radiochimiosensibilité de la tumeur(7).

L'HPV entraine la synthèse des protéines virales E6 et E7, dont la pathogénicité a été mis en évidence depuis 1985.

L'oncoprotéine E6 inhibe l'apoptose cellulaire par la dégradation de la protéine p53 et par une activation de la télomérase. Le résultat est la création de « cellules immortelles ».

L'oncoprotéine E7 stimule la multiplication des cellules épithéliales en inhibant la protéine Rb (Rétinoblastome, qui régule le cycle cellulaire). En plus, elle diminue la sécrétion d'interférons a et b et contribue à l'éviction du système immunitaire.

Ainsi le tabac et l'alcool induisent des mutations du gène de la p53 : la concentration de la p53 est normale mais elle est inactive, alors que dans les cellules infectées par le HPV, la p53 est fonctionnelle mais en concentration moindre (12).

Par extrapolation on peut supposer que ces mécanismes soient les même dans les ADPpCCE p16+ et que cela leur confererait une meilleure réponse à la radiochimiothérapie.

Des études devront confirmer cette hypothèse.

Selon les études consultées, la survie globale à 5 ans des patients avec ADPpC, quelle que soit l'anatomopathologie, varie de 24 à 79% (13) (14).

Elle est de 63% dans notre étude.

La grande disparité des chiffres de survie est liée à la disparité des cohortes. En effet certaines études ne se focalisent que sur les carcinomes épidermoïde ayant un meilleur pronostiques que les adénocarcinomes, ou excluent les patients M+.

Parmi les facteurs de bon pronostic significatifs, chez les 40 patients de notre cohorte, ayant un impact sur la survie globale et sans récidive on retrouve : un stade OMS=0, la réalisation d'un curage ganglionnaire et l'exérèse complète des adénopathies pathologiques dans le curage.

Le bon état général est un critère logique car des patients avec des comorbidités lourdes ne pourront pas avoir accès à certains traitements (chimiothérapie ou curage chirugical), la maladie tumorale comme le traitement est susceptible de décompenser les insuffisances du patient.

Le curage ganglionnaire est probablement un critère biaisé par le statut OMS et le stade de la maladie car les patients les plus graves (avec de volumineuse adénopathies fixées, ou à l'état général trop précaire) n'ont pas bénéficié de ce traitement.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic significatifs chez nos 40 patients, on retrouve principalement l'extension extracapsulaire (survie globale $p=0,153*10^{-4}$ et ,survie sans récidive $p=6,78*10^{-6}$). Il s'agit un facteur de mauvais pronostic relativement nouveau intégré à la nouvelle 8ieme TNM (1).

Sur le critère de la survie globale uniquement, une atteinte de plus de 2 ADP dans le curage est de mauvais pronostic. Il s'agit d'un critère connu qui doit faire discuter un traitement par radiochimiotherapie concommitante (1).

L'aire V est également péjorative pour la survie globale uniquement (p= 0,005). Il s'agit d'un territoire ganglionnaire assez postérieur qui est peut avoir pour origine une tumeur cutanée plutôt occipitale, et dans sa partie basse une tumeur sous claviculaire dont le pronostic est plus péjoratif (2). Enfin il s'agit de l'un des derniers relais atteint lors de la dissémination ganglionnaire d'une tumeur de l'oropharynx (15).

Chez les 40 patients de notre cohorte on observe que la répartition de la distribution des malades dans les groupes N1/N2/N3 a été bouleversé par la 8ieme édition.

Selon la 8ieme édition : N1 (38%) > N2 (35%) > N3 (28%).

Selon la 7ieme édition : N2 (65%) > N1 (25%) > N3 (10%)

Cette nouvelle classification a augmentée la discrimination des patients classés initialement N2 : vers le groupe N3 et N1.

En effet si l'ADPpCCCE etait p16+ : il était désormais classé selon la TNM de l'oropharynx. Cela entrainait une « rétrogradation » de son stade N.

(le stade N1 de l'oropharynx correspond à l'ancien N1, N2a et N2b de la 7ieme TNM. Le stade N2 de l'oropharynx équivaut à l'ancien N2c de la 7ieme TNM. Le stade N3 oropharyngé correspond à l'ancien N3de la 7ieme TNM). Le critère péjoratif ECE (moins fréquent chez les p16+) ne s'applique pas chez ces patients avec une ADPpCCE p16+. Si le patient est p16- et EBV- alors le critère ECE entraine une « up gradation » en N3 quelque soit la taille de l'adénopathie.

La 8ieme TNM apparait comme plus pertinente car elle est corrélée à la survie globale et sans récidive de façon plus discriminative que la 7ieme classification.

Respectivement la pour la survie globale p=0.035 versus p=p=0.037, et pour la survie sans récidive respectivement p=p=0.001 versus p=p=0.005.

Et cela malgré la simplification en trois groupes (N1N2N3).

Ce résultat semble logique car la 8ieme TNM prend désormais en compte les facteurs pronostiques : statut ECE et l'HPV, pour classer les patients.

Dans notre étude on retrouve que sur la survie globale, la 7ieme TNM n'a pas classé les patients de façon optimale en évaluant que la survie des groupes N1>N3>N2.

Dans notre étude le traitement le plus proposé (60% des cas) était un traitement multimodal avec un curage cervical suivi d'une radiochimiothérapie.

Seuls deux patients ont eu un traitement unimodal (par chirurgie), ils étaient classées selon la 7ieme et 8ieme TNM : N2. Ils ont refusé le traitement adjuvant.

Selon des dernières recommandations de la NCCN 2017 les patients classés N1, sans ECE, ni adénectomie pré curage doivent bénéficier préférentiellement d'un traitement unimodal qui peut être soit :

- un traitement chirurgical. Il s'agit en général d'un curage fonctionnel (1).
- -une radiothérapie seule.

Une chirurgie suivie d'une radiothérapie adjuvante peut également être proposée.

La chirurgie et la radiothérapie seules offriraient toutes deux les mêmes résultats carcinologiques de contrôle loco régional (13).

Selon certains auteurs l'option chirurgicale devrait être privilégiée par rapport à la radiothérapie car elle aurait:

- -un cout inférieur à la RT (2).
- -un faible taux de complications postopératoires.
- -et surtout elle permettrait un meilleur gradding de la maladie et donc une meilleure adaptation de la réponse thérapeutique. Car si des critères histo pronostiques défavorables sont découverts sur la pièce d'exérèse, un traitement par radiochimiothérapie adjuvant doit se discuter(1,14).

En effet Wang et al. a retrouvé une extension extracapsulaire chez 28% des patients initialement classée N1(16).

A l'inverse l'avantage potentiel de la radiothérapie sur la chirurgie est qu'elle permet le traitement des sites muqueux à risque.

Concernant les patients dont le stade est supérieur ou égal à N2, sans ECE : un traitement multimodal devrait être appliqué (17) (13).

Il peut s'agir d'un curage suivi de radiothérapie (\pm chimiothérapie), ou d'une radio (\pm chimiothérapie) primaire suivi d'un curage en cas de résidu ganglionnaire.

Ces deux approchent auraient une efficacité similaire(2)(13).

.

Dans les cas de patients non opérables radiochimiothérapie est à privilégier.

Bien qu'il n'existe à ce jour pas d'études prospectives randomisées établissant un traitement consensuel pour les patients avec une ADPpCCE, l'évolution des pratiques va vers une approche personnalisée du traitement. Les recommandations 2017 de la NCCN suggèrent d'adapter les volumes irradiés, et les doses délivrées selon : le statut EBV et HPV, les aires cervicales envahies, la taille de la masse tumorale. L'objectif est de proposer une décroissance thérapeutique en fonction de ces différentes données.

L'étude de Barker et al avec un petit échantillon (17 patients), a retrouvé que la radiothérapie épargnant le larynx et l'hypopharynx dans le traitement des ADPpCCE était une alternative sûre avec une survie et une récurrence comparables à la radiothérapie des 3 étages : aucun patient n'avait développé de carcinome épidermoïde dans un site muqueux ORL. Un patient (6%) présentait un reliquat ganglionnaire persistant et 1 patient (6%) a présenté une récidive

ganglionnaire un an après la fin de la radiothérapie. Aucun patient n'a présenté de métastases à distance. Les taux de survie globale et spécifique à 5 ans étaient respectivement de 88% et 82%. L'épargne muqueuse avait permis d'obtenir une toxicité plus faible (18). Cette étude ne prenant pas en compte le statut HPV, EBV des ADPpCCE.

Actuellement tous les protocoles de décroissance thérapeutique ne sont réalisés que dans le cadre d'essais cliniques.

La difficulté réside dans la création d'un essai éthique sans perte de chance pour les patients. Le caractère multifactoriel de certains cancers où les patients sont fumeurs et p16+, notamment en France, est problématique. Dans l'étude Papillophar portant sur 340 patients de 14 centres français, 58,7% des patients HPV+ étaient des fumeurs (actifs ou sevrés)(9). Les principales limites de l'études sont le faible effectif de notre cohorte. Surtout chez les patients pour qui la séropositivité à l'HPV a pu être étudiée : 25 patients p16+ ou - et 15 dossiers non exploitables sur les 40 ADPpCCE.

Ce manque de puissance à pu impacter l'analyse pronostique, où l'HPV ne ressort pas comme un facteur de bon pronostic sur la survie.

4. Conclusion:

Notre étude définit les ADPpCCE en l'absence de primitif retrouvé cliniquement, à l'imagerie et après les résultats histologiques de l'amygdalectomie et des biopsies sous anesthésie générale. Cela permet d'exclure les carcinomes épidermoides de l'oropharynx révélés par une adénopathie prévalente.

L'incidence de l'infection de la muqueuse orale par le virus HPV est en augmentation (15). La prise en compte du statut p16+ pour les ADPpCCE est important, en plus d'être un élément d'orientation pour localiser un primitif ororpharyngé (1), les ADPpCCE p16+ ont une tendance a avoir une meilleure survie globale et sans récidive. Des études de plus grand effectifs avec une analyse multivariée seraient intéressantes pour analyser le facteur pronostic du statut p16+ des ADPpCCE sans le biais du tabagisme.

Les facteurs pronostiques principaux significatifs sur la survie globale et sans récidive étaient : le facteur de mauvais pronostic ECE, et les facteurs de bon pronostics : statut OMS= 0, la réalisation d'un curage ganglionnaire, l'exérèse complète des adénopathies lors du curage.

La 8ieme TNM qui prend désormais en compte le statut HPV, EBV et l'ECE par rapport à la 7ieme TNM, apparait comme plus performante dans sa capacité à discriminer le pronostic des patients en fonction de leur stade N.

5. Bibliographie

- 1. Troussier I, Klausner G, Blais E, Giraud P, Lahmi L, Pflumio C, et al. Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé: doses et volumes cibles de la radiothérapie avec modulation d'intensité. Cancer/Radiothérapie [Internet]. 2018 May [cited 2018 Jul 15]; Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321818300519
- 2. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM, Garavello W. Neck lymph node metastases from unknown primary. Cancer Treat Rev. 2017 Feb;53:1–9.
- 3. Kinder KJ, Lavertu P, Yao M. Positron Emission Tomography in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary. PET Clin. 2012 Oct;7(4):443–52.
- 4. Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S, Görögh T, Haag J, Röcken C, et al. HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome. Oral Oncol. 2012 Nov;48(11):1178–84.
- 5. Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. Adv Anat Pathol. 2010 Nov;17(6):394–403.
- 6. Motz K, Qualliotine JR, Rettig E, Richmon JD, Eisele DW, Fakhry C. Changes in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck at Initial Presentation in the Era of Human Papillomavirus. JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg. 2016 Mar;142(3):223–8.
- 7. 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. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2011 Jun;51(2):100–4.
- 8. Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S, et al. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. PloS One. 2014;9(4):e95364.
- 9. 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 Oncol. 2017;67:29–36.
- 10. Compton AM, Moore-Medlin T, Herman-Ferdinandez L, Clark C, Caldito GC, Wang XI, et al. Human papillomavirus in metastatic lymph nodes from unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2011 Jul;145(1):51–7.
- 11. Park GC, Lee M, Roh J-L, Yu MS, Choi S-H, Nam SY, et al. Human papillomavirus and p16 detection in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Oral Oncol. 2012 Dec;48(12):1250–6.
- 12. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primer. 2016 01;2:16086.
- 13. Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, Schick B, Rübe C, Büchler BS, et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol Head Neck Surg. 2017 Jun;274(6):2557–66.
- 14. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck. 2013 Jan;35(1):123–32.

- Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, Bhide S, Simo R. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May;130(S2):S170–5.
- 16. Wang Y, He S-S, Bao Y, Cai X-Y, Chen H-Y, Yang X-L, et al. Cervical lymph node carcinoma metastasis from unknown primary site: a retrospective analysis of 154 patients. Cancer Med. 2018 May;7(5):1852–9.
- 17. Farnebo L, Laurell G, Mäkitie A. A Nordic survey on the management of head and neck CUP. Acta Otolaryngol (Stockh). 2016 Nov;136(11):1159–63.
- 18. Barker CA, Morris CG, Mendenhall WM. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. Am J Clin Oncol. 2005 Oct;28(5):445–8.

6. CONCLUSION GENERALE

Cette étude rétrospective souligne l'importance d'une amygdalectomie dans la recherche du primitif des ADPpCCE, elle doit être préférée à la biopsie. Les carcinomes épidermoïdes amygdaliens découverts présentaient une association significativement élevée avec le statut p16+, et un meilleur pronostic que les ADPpCCE sans primitif découvert.

L'explication de la forte incidence des carcinomes épidermoïdes p16+ est liée à la morphologie des cryptes amygdaliennes qui sont bordée d'un épithélium réticulé, fragile et squameux facilitant le transfert d'antigènes à la couche basale poreuse.

La NCCN 2017 propose d'adapter dans de nouveaux protocoles les champs d'irradiations et les doses en fonction du critère p16+ des adénopathies prévalentes cervicales de carcinomes épidermoïdes.

Nous proposons d'évaluer dans des études ultérieures une adaptation de la prise en charge diagnostique à partir de la séropositivité à la p16+ en réalisant systématiquement : une amygdalectomie palatine bilatérale chez les patients p16+ d'autant plus s'il existe un envahissement massif du secteur II.

En cas d'échec, ou dans le même temps opératoire, une amygdalectomie linguale (au robot ou au laser), pourrait être effectuée car le tissu lymphoïde de la base de langue constitue avec les amygdales l'origine principale des ADPpCCE p16+.

Notre étude n'a pas montré de façon significative que les ADPpCCE p16+ avaient un meilleur pronostic que les p16-. Des études de plus grand effectifs avec une analyse multivariée seraient intéressantes pour analyser le facteur pronostic du statut p16+ des ADPpCCE sans le biais du tabagisme.

L'ECE était un facteur de mauvais pronostic très significatif grevant la survie globale et sans récidive des patients.

La 8ieme TNM qui prend désormais en compte ces facteurs pronostiques (HPV, et l'ECE) apparait comme plus performante dans sa capacité à discriminer le pronostic des patients en fonction de leur stade N.

7. RESUMES

7.1. Article 1

Introduction:

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact d'une amygdalectomie uni ou bilatérale_sur la découverte de la tumeur primitive et la survie de patients présentant des adénopathies prévalentes cervicales de carcinome épidermoïde (ADPpCCE).

Matériel et méthode :

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 63 patients, inclus de janvier 2008 à décembre 2017 dans le centre hospitalo universitaire de Marseille. Tous les patients inclus avaient eu un bilan initial exhaustif par examen clinique, TDM cervico-thoracique, PETscan et endoscopie sous anesthésie générale n'ayant pas permis de découvrir le primitif.

La recherche de la présence d'EBV et d'HPV a pu être réalisée chez 43/63 patients (68%). Les deux analyses ont été effectuées lors de la prise en charge initiale ou rétrospectivement après avoir obtenu le consentement écrit des patients.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc., New York, États-Unis).

Résultats:

Parmi les 63 patients initiaux 47 ont bénéficié d'une amygdalectomie uni ou bilatérale. Elle a permis de découvrir 12 primitifs amygdaliens (26%)

Le primitif amygdalien était ipsilatéral au ganglion dans 10 cas (83%), controlatéral dans 1 cas (8%) et indeterminé (car présence d'adénopathies bilatérales) dans 1 cas (8%).

4 patients (8,5%) ont eu une complication hémorragique post amygdalectomie.

Les cancers de l'amygdale retrouvés étaient statistiquement plus p16+ que les ADPpCCE (p= 5,08*10-6).

Les patients p16+ présentaient statistiquement plus d'adénopathies localisées dans le secteur II (p=0,046).

La survie globale et sans récidive était significativement meilleure chez les patients pour lesquels on avait trouvé un primitif amygdalien respectivement p= 0,027 et p=0,008 (survie globale à 5 ans : 72,6% pour le groupe avec une amygdalectomie versus 48,5% pour les patients sans ce geste. Survie sans récidive à 5 ans :65,8 %, contre 30% pour le groupe sans amygdalectomie)

Conclusion:

Au vu de la forte association de la p16+ avec la découverte d'un cancer amygdalien chez les ADPpCCE, nous proposons d'intensifier la prise en charge diagnostique des ADPpCCE p16+ en réalisant chez ces patients une amygdalectomie bilatérale systématique. L'exérèse du tissu lymphoïde basi-lingual peut se discuter en cas d'amygdalectomie négative.

7.2. Article 2

Introduction : L'objectif de notre travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques des adénopathies prévalentes cervicales de carcinomes épidermoïdes (ADPpCCE), d'identifier les facteurs pronostique influençant la survie globale et sans récidive, et la pertinence de la 8ieme classification TNM pour évaluer le pronostic de ces patients.

Matériel et méthode : il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 40 patients, inclus de janvier 2008 à décembre 2017 dans le centre hospitalo universitaire de Marseille. Tous les patients inclus avaient eu un bilan initial exhaustif par : examen clinique, TDM cervicothoracique, PETscan, une endoscopie sous anesthésie générale avec biopsie de toute zone suspecte et une amygdalectomie, sans découverte du primitif.

La recherche de la présence d' Epstein-Barr virus (EBV) et de l'Human Papillomavirus (HPV) a pu être réalisée sur 25/40 patients (62,5%). Le dosage a été réalisé lors de la prise en charge initiale ou rétrospectivement après avoir obtenu leur consentement écrit. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc., New York, États-Unis).

Résultats:

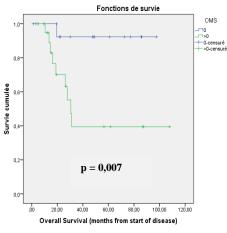
Parmi les 40 ADPpCCE la survie globale (SG) à 2 ans était de 80% et à 5 ans de 63%. La survie sans récidive (SSR) à 2 ans était de 68% et à 5 ans de 54,3%. Parmi les facteurs pronostiques significatifs sur la survie globale et sans récidive il existait un facteur de mauvais pronostique : extension extra capsulaire (SG p= 0,153*10⁻⁴; SSR p= 6,78*10⁻⁶), 3 facteurs de bon pronostique : statut OMS= 0 (SG p= 0,007; SSR= 0,027), un curage ganglionnaire (SG p= 0,03; SSR p= 0,034), l'exérèse complète des adénopathies lors du curage (SG p= 9,78*10⁻⁶; SSR p= 0,002). Parmi les 25 patients dont le statut virologique était connu, les p16+ comparés aux p16- avaient tendance à avoir une meilleure survie globale (p=0,303) et sans récidive (p=0,287).

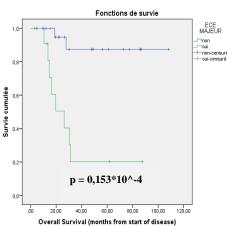
La 8ieme TNM était mieux corrélée à la survie des patients que la 7ieme T NM pour la survie globale et sans récidive (respectivement SG p=0,035 versus p=0,037 et SSR p=0,001 versus p=0,005)

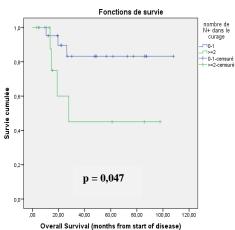
Conclusion : Le statut p16 n'a pas été retrouvé comme étant un facteur de bon pronostic dans notre étude. Des études incluant plus de patients sont nécessaires mais difficiles à mettre en œuvre du fait de la rareté de ce type de pathologie.

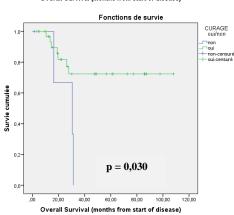
8. ANNEXES

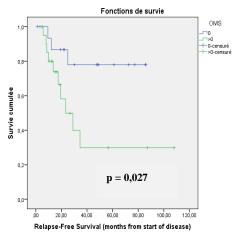
8.1. Courbes de survie des 40 patients de l'article 2

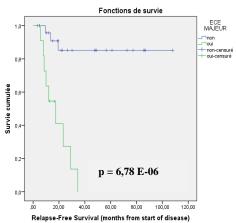


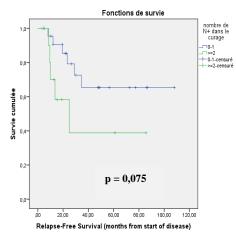


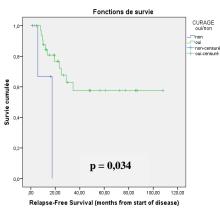


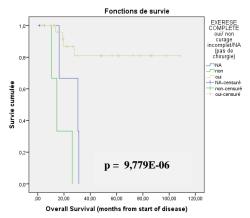


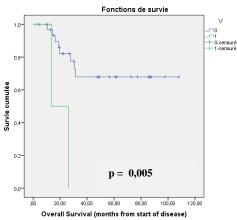


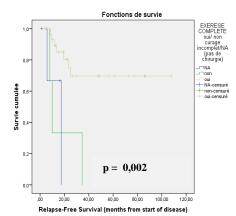


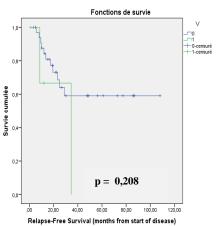












SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

