

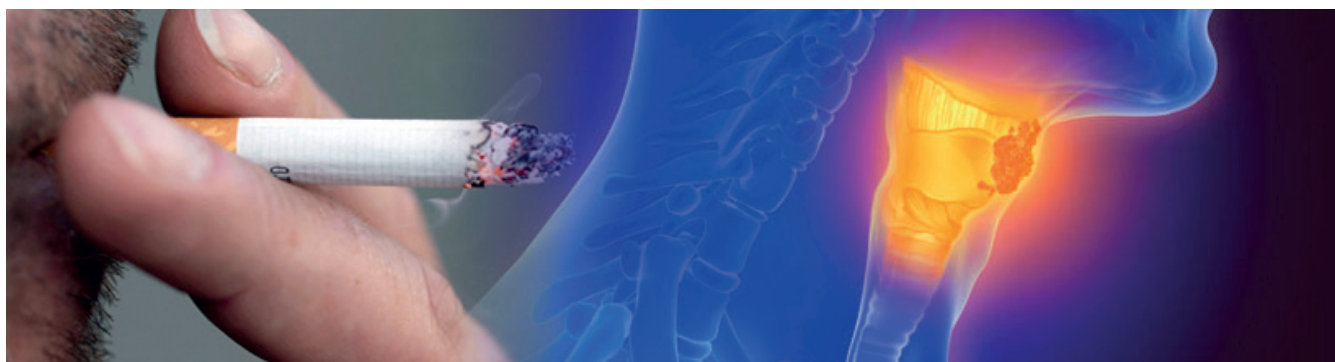
Cancer du larynx et tabagisme : Quel lien ?

M.ES. JOUINI¹, A.M. BADI¹, M. BOUGRIDA², M. BENCHAOUI³.

1- Service ORL et CCF, Hôpital Militaire Régional de Constantine.

2- Service de physiologie, Faculté de Médecine Belkacem Bensmail, Université 3 Salah Boubenider, CHU de Constantine

3- Service ORL et CCF, Faculté de Médecine Belkacem Bensmail, Université 3 Salah Boubenider, CHU de Constantine



Résumé :

Introduction :

Le cancer du larynx est l'un des cancers les plus fréquents de la sphère ORL. Il représente 3,5% des cancers diagnostiqués annuellement avec un taux de mortalité de 1%. Le tabagisme représente le principal facteur de risque du cancer du larynx. À la lumière de cette association (cancer du larynx-tabac) bien établies dans la littérature, la présente étude a comme objectif principal d'analyser l'impact des habitudes tabagiques sur l'extension tumorale (TNM), la prise en charge thérapeutique, les complications postopératoires ainsi que l'évolution dans une cohorte de patients atteints du cancer du larynx

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée au service d'ORL et CCF de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) de la 5e région militaire (5°RM) s'étalant sur une période de 5 ans allant du janvier 2016 jusqu'au janvier 2020. L'étude concerne tout patient atteint du cancer du larynx dont la confirmation diagnostique est obtenue par un examen histopathologique. L'évaluation de l'impact du statut tabagique ainsi que l'intensité du tabagisme sur l'extension tumorale appréciée par la classification TNM, la prise en charge thérapeutique, les complications

post opératoires et l'évolution a été réalisée à travers d'une étude comparative des différents groupes en utilisant le test de Chi-carré (χ^2). Une valeur de $p < 0,05$ est requise pour la significativité statistique.

Résultats

47 patients atteints du cancer du larynx ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen était de $54,13 \pm 9,24$. L'immense majorité de nos patients était du sexe masculin. Plus de la moitié (57,4%) de nos patients était des fumeurs actifs. Une association statistiquement significative a été mise en évidence entre le statut tabagique et l'intensité du tabagisme d'un côté, et le système de classification TNM, les modalités de prise en charge, les complications postopératoires et l'évolution d'un autre côté.

Conclusion

L'arrêt du tabac semble être la meilleure stratégie dans le cadre de lutte contre le cancer laryngé. La prévention du tabagisme dans les cancers laryngés doit être un objectif au même titre que les autres modalités thérapeutiques.

Mots clés : Cancer du larynx, facteurs de risque, tabagisme

Abstract :

Introduction :

Laryngeal cancer is one of the most common cancers of the ENT sphere. It represents 3.5% of cancers diagnosed annually with a mortality rate of 1%. Smoking is the main risk factor for laryngeal cancer. In light of this association (laryngeal cancer and smoking) well established in the literature, the main objective of this study is to analyze the impact of smoking habits on tumor extension (TNM), therapeutic management, postoperative complications and evolution in a cohort of patients with laryngeal cancer.

Material and method

This is a retrospective descriptive study conducted at the ENT service of the Constantine Regional Military University Hospital (HMRUC) of the 5th Military Region (5°RM) over a 5-year period from January 2016 to January 2020. The study concerns all patients with laryngeal cancer whose diagnostic confirmation is obtained by histopathological examination. The evaluation of the impact of smoking status as well as the intensity of smoking on the

tumor extension assessed by the TNM classification, the therapeutic management, the post operative complications and the evolution was carried out through a comparative study of the different groups using the Chi-square test (Chi2). A value of $p < 0.05$ is required for statistical significance.

Results

47 patients with laryngeal cancer were included in our study. The mean age was 54.13 ± 9.24 . The vast majority of our patients were male. More than half (57.4%) of our patients were active smokers. A statistically significant association was found between smoking status and smoking intensity on one side, and the TNM classification system, management modalities, postoperative complications and evolution on the other side.

Conclusion

Smoking cessation appears to be the best strategy in the fight against laryngeal cancer. Smoking prevention in laryngeal cancers should be an objective in the same way as other therapeutic modalities.

Key words : Laryngeal cancer, risk factors, smoking

Introduction

Le cancer du larynx est l'un des cancers les plus fréquents de la sphère ORL. Il représente 3,5% des cancers diagnostiqués annuellement avec un taux de mortalité de 1% ⁽¹⁾. Il touche généralement l'homme d'âge moyen ⁽²⁾. Le diagnostic est évoqué essentiellement devant une dysphonie, une dyspnée et ou une dysphagie. L'examen nasofibroscopique permet d'apporter des données dynamiques et morphologiques sur la tumeur. L'imagerie morphologique par tomodensitométrie est l'imagerie de référence qui permet d'analyser le siège, le volume ainsi que l'extension tumorale. Une laryngoscopie directe en suspension sous anesthésie générale avec une étude histopathologique permet d'apporter le diagnostic définitif. La décision thérapeutique

est prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire sur la base du système de classification tumor, node, metastasis (TNM). Ainsi, trois modalités thérapeutiques peuvent être envisagées : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

Le tabagisme est considéré comme un facteur causal et/ou aggravant de nombreuses maladies entre autres le cancer du larynx⁽³⁾. Pour la plupart des auteurs, il représente le principal facteur de risque du cancer du larynx ⁽¹⁾.

À la lumière de cette association (cancer du larynx-tabac) bien établies dans la littérature, la présente étude a comme objectif principal d'analyser l'impact des habitudes tabagiques sur l'extension tumorale (TNM), la prise en charge thérapeutique, les com-

plications postopératoires ainsi que l'évolution dans une cohorte de patients atteints du cancer du larynx.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée au service d'ORL et CCF de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) de la 5^e région militaire (5°RM) s'étalant sur une période de 5 ans allant du janvier 2016 jusqu'au janvier 2020.

On a inclus dans l'étude :

- Tout patient atteint du cancer du larynx dont la confirmation diagnostique est obtenue par un examen histopathologique.

On n'a pas inclus dans l'étude :

- Les patients atteints du cancer du larynx avec un dossier inexploitable
- Les patients qui refusent de

participer à l'étude.

La collecte des données s'est faite à partir d'une analyse rigoureuse des dossiers des malades. Les paramètres étudiés sont :

- Âge.
- Sexe.
- Les patients sont répartis en 4 groupes en fonction de leur statut tabagique : non fumeur, ancien fumeur, tabagisme actif, tabagisme passif et autres formes du tabac en particulier le tabac à chiquer et la cigarette électronique.
- L'intensité du tabagisme est appréciée par le nombre de « paquets-années » qui correspond au nombre d'années durant lesquelles a été fumées un paquet par jour. Ainsi, les patients sont répartis en 3 groupes en fonction de l'intensité du tabagisme : < 20 paquets-années, 20-40 paquets-années, > 40 paquets-années.
- Classification TNM.
- Prise en charge thérapeutique : chirurgie totale, chirurgie partielle et radiochimiothérapie.
- Les principales complications postopératoires : fistule, infection et hématome.
- Évolution : vivant ou décès par cancer du larynx.

L'évaluation de l'impact du statut tabagique ainsi que l'intensité du tabagisme sur l'extension tumorale appréciée par la classification TNM, la prise en charge thérapeutique, les complications postopératoires et l'évolution a été réalisée à travers d'une étude comparative des différents groupes en utilisant le test de Chi-carré (Chi2) qui permet d'effectuer des comparaisons des pourcentages obtenus dans les différents groupes. Une valeur

de $p < 0,05$ est requise pour la significativité statistique.

La saisie, le contrôle et l'analyse des données ont été effectués avec le logiciel SPSS 22.0 (2013) et Excel 2013.

Résultats

47 patients atteints du cancer du larynx ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen était de $54,13 \pm 9,24$ avec des extrêmes (46-90 ans). L'immense majorité de nos patients était du sexe masculin (H : 43 vs F : 4). Plus de la moitié (57,4%) de nos patients était des fumeurs actifs. Les stades T3 et T4 correspondant à une tumeur laryngée localement avancée étaient les stades les plus représentés dans notre série avec une fréquence de 34% et 40,4% respectivement. La majorité de nos patients avait un statut ganglionnaire N0 et un statut métastatique M0 avec une fréquence de 72,3% et 89,4% respectivement. La moitié de nos patients (51%) ont bénéficié d'une chirurgie totale avec de bonnes suites opératoires. La fistule pharyngée était la complication la plus notée dans notre série avec une fréquence de 12,8% suivie par l'infection du site opératoire dans 8,5% des cas. À l'issue de la période d'étude, 15 décès (32%) par cancer du larynx ont été signalés. Le tableau 1 résume les caractéristiques descriptives de notre population.

La répartition des patients en fonction de leur statut tabagique permis de constater que la fréquence de tabagisme actif est significativement plus élevée dans les stades T3 (25,5) et T4 (17%) comparativement aux autres

formes du tabagisme. De même, la fréquence de tabagisme actif est nettement plus élevée dans le groupe du patient traité par chirurgie totale (25,5%) comparativement aux autres groupes et les différences sont statistiquement significatives ($p < 0,05$). En outre, une association statistiquement significative a été mise en évidence entre le tabagisme actif et les complications postopératoires (fistule : 12,8%, infection : 8,5%) ($p < 0,05$). La fréquence de tabagisme actif est aussi significativement plus élevée dans le groupe avec un statut métastatique M1 et dans le groupe de décès comparativement aux autres formes du tabagisme. Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre le tabagisme actif et le statut ganglionnaire (tableau 2).

La répartition des patients avec la notion du tabagisme actif (27 patients soit 57,4% de l'effectif total) en fonction de l'intensité du tabagisme (paquet/année) permet de révéler une association statistiquement significative entre la catégorie > 40 paquet/année d'un côté, et les stades T3 et T4, la chirurgie totale et les complications post opératoires (fistule, infection) comparativement aux 2 autres catégories ($p < 0,05$). Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été objectivée entre l'intensité du tabagisme (paquet/année) d'une part, et le statut ganglionnaire ainsi que le statut métastatique M1 de l'autre part (tableau 3).

Discussion

Selon l'organisation mondiale

de la santé, le tabagisme est la principale cause évitable de la mort⁽⁴⁾. Il est impliqué dans la pathogenèse de plus de 100 maladies telles que les cancers (poumon, larynx, pharynx, cavité buccale, vessie, œsophage, rein, pancréas, col de l'utérus, sein), les maladies cardio-vasculaires (athérosclérose, spasmes, thromboses), les maladies respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)) et de nombreuses autres pathologies⁽⁵⁾. Le tabagisme constitue un facteur de causalité bien établie pour la plupart des cancers des voies aérodigestives⁽⁶⁾. Le cancer du larynx occupe le 2^e rang parmi les cancers des voies aérodigestives supérieures. Il a été démontré que le risque de survenue d'un cancer du larynx est beaucoup plus élevé chez les fumeurs comparativement au non fumeur⁽⁷⁾.

Dans notre échantillon, 42 sur 47 patients, soit 89,4% des patients avaient la notion de tabagisme toutes formes confondues (tabagisme actif (TA), tabagisme passif (TP), ancien fumeur (AF), autres formes (cigarette électronique, tabac à chiquer)). Nos résultats viennent consolider les constatations des autres études qui ont objectivées une dépendance au tabac élevée chez les patients atteints de cancers de la tête et du cou⁽⁸⁾.

De même, le tabagisme favoriserait la progression tumorale⁽⁵⁾. Cela a été confirmé par **notre étude** par la constatation d'une association statistiquement significative entre le tabagisme actif et les stades avancés du cancer du larynx (T3, T4).

En outre, La fréquence de tabagisme actif était aussi significativement plus élevée dans le groupe avec un statut métastatique M1.

Cependant, on a constaté dans notre étude l'absence de toute association significative entre le tabagisme actif et le statut ganglionnaire. Cela pourrait être expliqué par la taille de l'échantillon du groupe présentant la notion de tabagisme actif (27 patients).

En plus, l'immense majorité des patients de ce groupe avait déjà un statut ganglionnaire N0 (23/27 patients), ce qui empêche de tirer des conclusions et de les généraliser. Sur la base des données de la littérature, des recherches récentes en biologie moléculaire ont identifié des séquences courtes d'ARN (miRNA) qui jouent un rôle important dans la croissance, l'invasion et l'angiogenèse tumorale⁽⁹⁾. Antoni Bruzgielewicz et al. ont mis en évidence une corrélation positive entre l'expression de ces micro-ARN et le système de classification TNM dans une cohorte de 48 patients atteints du cancer du larynx⁽¹⁰⁾. Les mêmes auteurs ont démontré une augmentation significative des taux d'expression de certains micro-ARN chez les patients fumeurs par rapport aux non fumeurs, ce qui laisse suggérer l'implication du tabagisme dans l'extension tumorale locale (T), régionale (N) et à distance (M)⁽¹⁰⁾.

Dans notre série, les complications postopératoires (fistule : 12,8%, infection : 8,5%) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe avec tabagisme

actif. Nos résultats corroborent ceux retrouvés par Marie et ses collaborateurs qui ont démontré dans leur méta-analyse que la notion de tabagisme actif en préopératoire augmente le risque de complications postopératoires et l'admission aux unités de soins intensifs⁽¹¹⁾.

Dans notre étude, la fréquence de tabagisme actif est nettement plus élevée dans le groupe du patient ayant bénéficié d'une chirurgie totale (25,5%). Cela pourrait être expliqué par le fait que le tabagisme serait responsable d'une progression locale de la tumeur imposant ainsi un geste radical.

Les risques et les complications du tabagisme sont doses-dépendants⁽¹²⁾. Ainsi, **notre étude** a révélé une association statistiquement significative entre la catégorie > 40 paquet/année d'un côté, et les stades T3 et T4, la chirurgie totale et les complications post opératoires (fistule, infection) d'un autre côté.

Dans notre étude, 21,3% des patients étaient des anciens fumeurs. Plusieurs études ont montré que les anciens fumeurs ont un risque de cancer du larynx plus faible que les fumeurs actifs. Ce risque est positivement corrélé à l'ancienneté du sevrage tabagique⁽¹³⁾.

De même, la notion du tabagisme passif a été rapportée chez 6,4% **de nos patients**. Antonios Malis ont démontré que l'exposition au fumé du tabac dans le milieu du travail constitue un facteur de risque du cancer du larynx⁽¹⁴⁾ Western Greece, were reviewed

with regard to patient age, disease stage at presentation, tumor differentiation, tobacco product use, alcohol consumption, occupation, and ETS exposure in the working environment.

Pearson Chi-square method was used to determine the effect of ETS exposure on cancer stage, TNM classification and tumor differentiation in the dichotomized population (exposed vs. not exposed).

Deux patients de **notre échantillon** ont rapporté l'utilisation de la cigarette électronique comme un moyen qui aide au serrage tabagique. L'impact de cette dernière est encore méconnu. Cependant, des études sur un modèle animal ont démontré leur effet inflammatoire laryngée⁽¹⁵⁾.

Enfin, le tabac tue la moitié de ses fidèles consommateurs⁽¹⁶⁾. **Dans notre échantillon**, le nombre de décès est significativement plus élevé dans le groupe avec tabagisme actif comparativement aux autres groupes.

Conclusion

La présente étude a démontré un impact négatif important du tabagisme sur l'extension tumorale laryngée, les modalités de prise en charge thérapeutique, les complications post opératoires ainsi que l'évolution. Dans ce sens, l'arrêt du tabac semble être la meilleure stratégie dans le cadre de lutte contre le cancer laryngé.

La prévention du tabagisme dans les cancers laryngés doit être un objectif au même titre que les autres modalités thérapeutiques.

Références bibliographiques :

1. Gavid M, Prades JM. Cancers du larynx. EMC - Oto-rhino-laryngologie 2020; 35(2) : 1-17 [Article 20-710-A-10].
2. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri, A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. Cancer Treat Rev. 2006;32(7):504-15.
3. Hill C. Épidémiologie du tabagisme. Rev Prat 2012 ; 62 : 325-32.
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2014 Feb 26]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. [Adobe Acrobat document, 164p.]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf.
5. Dautzenberg B. Sevrage tabagique, mise au point sur la prise en charge actuelle et ses résultats. Bull Cancer 2012 ; 99 : 1007-15.
6. Kuper, H, Boffetta, P, Adami, H.O. Tobacco use and cancer causation: Association by tumour type. J Intern Med. 2002;252:206-24.
7. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. Curr Opin Oncol. 2009; 21(3):194-200.
8. Sharp L, Johansson H, Fagerström K, Rutqvist LE. Smoking cessation among patients with head and neck cancer: cancer as a 'teachable moment'. Eur J Cancer Care (Engl). 2008;17(2):114-9.
9. Hayes, J., Peruzzi, P.P., and Lawler, S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. Trends Mol Med. 2014;20:460-469.
10. Bruzgielewicz A, Osuch-Wojcikiewicz E, Niemczyk K, Sieniawska-Bucella O, Siwak M, Walczak A, et al. Altered Expression of miRNAs Is Related to Larynx Cancer TNM Stage and Patients' Smoking Status. DNA and Cell Biology. juill 2017;36(7):581-8.
11. Grønkjær M, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, et al. Preoperative Smoking Status and Postoperative Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Surgery. janv 2014;259(1):52-71.
12. Maier M, Tisch M. Epidemiology of

laryngeal cancer: results of the Heidelberg case control study. Acta Otolaryngol Suppl 1997;527:160-4.

13. Bosetti C, Garavello W, La Vecchia C. Effects of smoking cessation on the risk of laryngeal cancer: an overview of published studies. Oral Oncol 2006;42:866-72.

14. Mallis A, Jelastopulu E, Mastronikolis NS, Naxakis SS, Kourousis C, Papadas TA. Laryngeal cancer and passive smoking: the neglected factor? Eur Arch Otorhinolaryngol. mai 2011;268(5):727-31.

15. Ha TN, Madison MC, Kheradmand F, Altman KW. Laryngeal inflammatory response to smoke and vape in a murine model. Am J Otolaryngol 2019;40:89-92.

16. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux moyens nécessaires pour relancer la lutte contre le tabagisme. Paris : ministère de la Santé, 2010 (accessible sur <http://www.hcsp.fr>).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude

Paramètre	Patients (n, %)
Âge (moyenne±ET)	54,13±9,24
Sexe	
Masculin	43 (91,5)
Féminin	4 (8,5)
Statut tabagique	
Non fumeur	5 (10,6)
Ancien fumeur	10 (21,3)
Tabagisme actif	27 (57,4)
Tabagisme passif	3 (6,4)
Autres formes	8 (17)
TNM	
T	
T1	5 (10,6)
T2	7 (14,9)
T3	16 (34)
T4	19 (40,4)
N	
N0	34 (72,3)
N1	1 (2,1)
N2	12 (25,5)
N3	0 (0)
M	
M0	42 (89,4)
M1	5 (10,6)
Prise en charge	
Chirurgie partielle	15 (31,9)
Chirurgie totale	24 (51)
Radiochimiothérapie	8 (17)
Complications	
Fistule	6 (12,8)
Hématome	1 (2,1)
Infection	4 (8,5)
Evolution	
Vivant	32 (68,1)
Décédé	15 (31,9)

*ET : écart type.

Tableau 2 : étude bivariée (répartition des patients en fonction du statut tabagique).

Paramètres	Statut tabagique (n, %)					p
	NF	AF	TA	TP	Autres	
TNM						
T						
T1	1 (2,1)	0 (0)	2 (4,2)	0 (0)	2 (4,2)	p<0.05
T2	0 (0)	2 (4,2)	5 (10,6)	0 (0)	1 (2,1)	p<0.05
T3	1 (2,1)	3 (6,4)	12 (25,5)	0 (0)	2 (4,2)	p<0.05
T4	3 (6,4)	5 (10,6)	8 (17)	3 (6,4)	3 (6,4)	p<0.05
N						
N0	5 (10,6)	3 (6,4)	23 (48,9)	1 (2,4)	6 (12,8)	p<0.05
N1	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	p<0.05
N2	0 (0)	7 (14,9)	3 (6,4)	2 (4,2)	2 (4,2)	p<0.05
N3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
M						
M0	5 (10,6)	10 (21,3)	22 (46,8)	3 (6,4)	5 (10,6)	p<0.05
M1	0 (0)	0 (0)	5 (10,6)	0 (0)	3 (6,4)	p<0.05
Prise en charge						
Chirurgie partielle	3 (6,4)	3 (6,4)	9 (19,1)	0 (0)	4 (8,5)	p<0.05
Chirurgie totale	2 (4,2)	5 (10,6)	12 (25,5)	3 (6,4)	2 (4,2)	p<0.05
Radiochimiothérapie	0 (0)	2 (4,2)	6 (12,8)	0 (0)	2 (4,2)	p<0.05
Complications						
Fistule	0 (0)	0 (0)	6 (12,8)	0 (0)	0 (0)	p<0.05
Hématome	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p<0.05
Infection	0 (0)	0 (0)	4 (8,5)	0 (0)	0 (0)	p<0.05
Evolution						
Vivant	3 (6,4)	3 (6,4)	19 (46,8)	3 (6,4)	4 (8,5)	p<0.05
Décédé	1 (2,1)	4 (8,5)	8 (17)	0 (0)	2 (4,2)	p<0.05

*NF : non fumeur, AF : ancien fumeur, TA : tabagisme actif, TP : tabagisme passif.

*NS : non significatif.

Tableau 3 : étude bivariée (répartition des patients en fonction de degré du tabagisme).

Paramètres	Degré du tabagisme (paquet/année) (n, %)			p
	< 20	20-40	> 40	
TNM				
T				
T1	0 (0)	1 (3,7)	1 (3,7)	p<0.05
T2	0 (0)	2 (7,4)	3 (11,1)	p<0.05
T3	1 (3,7)	3 (11,1)	8 (29,6)	p<0.05
T4	1 (3,7)	2 (7,4)	5 (18,5)	p<0.05
N				
N0	7 (25,9)	8 (29,6)	8 (29,6)	p<0.05
N1	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	NS
N2	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	NS
N3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
M				
M0	8 (29,6)	4 (14,8)	10 (37)	p<0.05
M1	1 (3,7)	2 (7,4)	2 (7,4)	p<0.05
Prise en charge				
Chirurgie partielle	2 (7,4)	3 (11,1)	4 (14,8)	p<0.05
Chirurgie totale	0 (0)	3 (11,1)	9 (33,3)	p<0.05
Radiochimiothérapie	1 (3,7)	3 (11,1)	2 (7,4)	p<0.05
Complications				
Fistule	0 (0)	1 (3,7)	4 (14,8)	p<0.05
Hématome	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	p<0.05
Infection	0 (0)	1 (3,7)	3 (11,1)	p<0.05
Evolution				
Vivant	2 (7,4)	7 (25,9)	10 (37)	p<0.05
Décédé	1 (3,7)	4 (14,8)	3 (11,1)	p<0.05

*NS : non significatif.