

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2018

N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2018

Par Florence HENNEVIN

Née le 25 juillet 1994 à CROIX - France

Le prélèvement salivaire :

**Un outil de dépistage des carcinomes épidermoïdes des
voies aéro-digestives supérieures ?**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Jérôme ROOSE

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M.DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable du Département de Biologie Orale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable du Département de Chirurgie Orale
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L.ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le professeur Guillaume PENEL

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Section chirurgie orale, parodontologie, biologie orale

Département biologie orale

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en odontologie de l'université René DESCARTES (PARIS V)

Certificat d'Etudes supérieures d'odontologie chirurgicale

Habilitation à diriger des recherches

Vice-doyen Recherche de la faculté de chirurgie dentaire

Responsable du département de biologie orale

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Soyez assuré de mon profond respect et veuillez
recevoir l'expression de mes sincères
remerciements.*

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de conférences des universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section chirurgie orale, parodontologie, biologie orale

Département biologie orale

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en odontologie de l'Université de Lille 2

Maîtrise en biologie humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'odontologie chirurgicale

Secrétaire du Collège national des enseignants de chirurgie orale et médecine Orale

Vice-doyen relations intérieures et extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Chef du service d'Odontologie du CHRU de Lille

Coordinateur du Certificat d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (odontologie)

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail et je vous en remercie vivement.

Veillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus reconnaissants et respectueux.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Vous m'avez guidée dans la réalisation de ce travail.

Merci pour votre bienveillance, votre écoute et vos conseils.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Jérôme ROOSE

Assistant Hospitalo-universitaire des CSERD

Section de Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

CES de Biomatériaux et Parodontologie

*Vous avez accepté avec beaucoup de
gentillesse de siéger dans ce jury.
Avec mes remerciements, veuillez recevoir
l'expression de toute ma gratitude.*

Table des matières

INTRODUCTION.....	13
1. GENERALITES.....	14
1.1. LA SALIVE.....	14
1.2. PRINCIPES D'ANALYSE SALIVAIRE POUR LA DETECTION DES CANCERS.....	16
1.2.1. <i>Les anomalies de l'ADN.....</i>	16
1.2.1.1. Les modifications génétiques	16
1.2.1.2. Les altérations épigénétiques.....	17
1.2.2. <i>Les altérations transcriptomiques.....</i>	18
1.2.3. <i>Les autres marqueurs</i>	18
1.2.3.1. Les méthodes basées sur une réaction de type Antigène-Anticorps.....	18
1.2.3.2. La spectrophotocolorimétrie.....	18
1.3. LE PRELEVEMENT SALIVAIRE EN PRATIQUE	19
2. LE PRELEVEMENT SALIVAIRE : OUTIL DE DEPISTAGE DES CANCERS DES VADS ?.....	21
2.1. LES CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES.....	21
2.1.1. <i>Généralités.....</i>	21
2.1.1.1. Épidémiologie.....	23
2.1.1.2. Facteurs de risque.....	23
2.1.1.3. La lésion pré-cancéreuse.....	24
2.1.1.3.1. <u>Les lésions potentiellement malignes.....</u>	24
2.1.1.3.2. <u>Les lésions précancéreuses.....</u>	25
2.1.1.4. Histologie.....	27
2.1.1.5. Moyens diagnostiques.....	27
2.1.2. <i>La cancérogénèse.....</i>	28
2.1.2.1. Initiation.....	28
2.1.2.2. Promotion.....	29
2.1.2.3. Progression.....	29
2.2. QU'EST CE QU'UN BIOMARQUEUR ?.....	30
2.3. LES MARQUEURS GENOMIQUES ET EPIGENETIQUES.....	32
2.3.1. <i>L'ADN tumoral.....</i>	32

2.3.2. Mutation du gène TP53.....	33
2.3.3. Hyperméthylation des promoteurs de gènes.....	35
2.3.3.1. le gène p16.....	36
2.3.3.2. le gène MGMT.....	37
2.3.3.3. Le gène DAPK1.....	37
2.3.3.4. Intérêt comme biomarqueurs.....	38
2.4. LES MARQUEURS TRANSCRIPTOMIQUES.....	38
2.4.1. Les microARNs.....	38
2.4.2. Les oncogènes.....	40
2.4.2.1. MiR-31.....	40
2.4.2.2. MiR-21.....	40
2.4.3. Les gènes suppresseurs de tumeur.....	41
2.4.3.1. MiR-34a.....	41
2.4.3.2. MiR-125a et miR-200a.....	41
2.4.4. Intérêt des microARNs comme biomarqueurs.....	42
2.5. LES MARQUEURS PROTEOMIQUES.....	43
2.5.1. Cytokératine et Cyfra 21-1.....	43
2.6. LES MARQUEURS METABOLOMIQUES.....	44
2.6.1. L'acide sialique.....	45
2.6.1.1. Fonction dans la cellule normale.....	45
2.6.1.2. Fonction lors de la cancérogénèse.....	46
2.6.1.3. L'acide sialique comme biomarqueur.....	47
2.6.1.4. Pertinence en tant que biomarqueur.....	48
2.6.2. Les cytokines.....	48
2.6.2.1. Inflammation et cancer.....	48
2.6.2.1.1. Les interleukines 6 et 8.....	49
2.6.2.1.2. Le facteur de nécrose tumorale TNFalpha.....	50
2.6.2.2. Intérêt comme biomarqueurs.....	51
2.7. LE MICROBIOME ORAL.....	52
2.7.1. La flore orale chez le sujet sain.....	52
2.7.2. Dans le cancer oral.....	5
3. DISCUSSION.....	55
CONCLUSION.....	57

INTRODUCTION

Avec 650 000 nouveaux cas par an dans le monde, les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) figurent parmi les plus fréquents (6ème rang mondial).

La majorité de ces cancers ne sont diagnostiqués qu'à un stade avancé, voire métastasé, et sont souvent de mauvais pronostic, avec un taux de survie à 10 ans de 18% chez l'homme.

Ces dernières décennies, aucun réel progrès thérapeutique n'est constaté dans la prise en charge de ces lésions.

Cependant, la détection et le traitement précoces des lésions débutantes permettraient de lutter efficacement contre ces cancers.

L'enjeu actuel consiste à mettre en évidence des biomarqueurs spécifiques de ces cancers par des méthodes de dépistage précises, afin de simplifier la prise en charge des patients, réduire la mortalité et les coûts de santé publique qu'implique leur diagnostic tardif.

Le chirurgien-dentiste tient une place importante dans le dépistage des lésions cancéreuses de la cavité orale.

Bien que la biopsie reste l'examen de référence dans le diagnostic de ces pathologies, la salive apparaît de plus en plus comme un moyen de dépistage intéressant, de par la facilité de sa collection et la richesse de ses constituants.

Après avoir évoqué la salive et les techniques de prélèvement salivaire, nous parlerons des cancers des VADS et des différents biomarqueurs disponibles pour leur dépistage.

Dans cette thèse, nous avons décidé de nous intéresser essentiellement aux cancers de la cavité orale, peu d'études évoquant les cancers des voies aérodigestives dans leur globalité.

Il est admis que 90% des cancers de la cavité orale sont des carcinomes épidermoïdes. Ce travail portera sur le dépistage précoce de ces cancers.

1. GENERALITES

1.1. La salive

La salive est un liquide biologique incolore et insipide essentiel au maintien d'un équilibre dans la cavité orale.

Elle est sécrétée par un ensemble de glandes salivaires principales (glandes parotides, submandibulaires, sublinguales) et accessoires, disséminées dans les muqueuses de la cavité orale.

La salive est composée d'eau à 99% et de molécules :

- Organiques : protéines, immunoglobulines, enzymes, facteurs de croissance, glucides, lipides, vitamines, hormones, ADN/ARN).
- Inorganiques (ions).

On compte plus de 1000 peptides et protéines salivaires (1).

Les composants salivaires dérivent de la circulation sanguine ou sont produits localement par les glandes salivaires (2).

La salive permet l'humidification de la cavité orale, la digestion, la protection des dents et des muqueuses orale et oesophagienne.

Elle a une action anti-bactérienne et anti-virale (3).

La salive est considérée comme le «miroir du corps humain». De par la richesse de ses constituants, elle pourrait devenir un substitut efficace et fiable au sérum dans le diagnostic de nombreuses pathologies locales et systémiques (4).

À l'inverse de l'eau, électrolytes et certaines protéines sécrétés par les glandes salivaires, d'autres composants de la salive dérivent du sang.

Plusieurs mécanismes sont connus pour le passage transmembranaire des molécules, tels que la diffusion passive ou le transport actif.

La salive est considérée comme un réservoir de marqueurs biologiques tels que l'ADN, l'ARN ou les protéines, et constitue dans certains cas un substitut fiable au sérum ou à l'urine comme outil diagnostique.

Ainsi, l'étude d'échantillons salivaires aide au diagnostic de certaines pathologies :

1. Locales : carie dentaire, parodontopathies, syndrome de Gougerot- Sjögren
2. Systémiques : diabète, maladies cardio-vasculaires, cancers, infections virales, pathologies rénales ou gastriques.

Dans le cas du cancer de la cavité orale, il y a un relargage local des composants tumoraux (ADN circulant, microARNs, cellules tumorales circulantes) lors des processus nécrotiques. La salive est en contact permanent avec ces molécules circulantes.

Ainsi, l'étude d'un échantillon salivaire permettrait de caractériser certains marqueurs tumoraux bien avant leur passage dans la circulation générale.

La salive permet également de mettre en évidence la consommation d'alcool ou de drogues (5).

1.2. Principes d'analyse salivaire pour la détection des cancers

Le développement des techniques d'analyse moléculaire a permis des avancées considérables dans la caractérisation des marqueurs tumoraux.

1.2.1. Les anomalies de l'ADN

1.2.1.1. Les modifications génétiques

Il est aujourd'hui possible de mettre en évidence des anomalies géniques dans un échantillon salivaire. On distingue plusieurs étapes :

- Isolation de l'ADN par centrifugation (technique de séparation rapide des particules en fonction de leur masse).
- Une fois l'ADN extrait, il est amplifié à partir d'une amorce définie, par PCR (réaction en chaîne par polymérase). Cette technique permet l'amplification de séquences d'ADN spécifiques et ainsi d'augmenter considérablement la quantité d'ADN dont on dispose.
L'analyse de restriction est une application propre à la réaction en chaîne par polymérase. Le produit PCR est digéré par une enzyme de restriction. En cas de mutation, la molécule obtenue présente un poids moléculaire différent de la molécule de référence.
- Ces variations de poids moléculaire, et donc la mise en évidence de mutations de gènes définis, peuvent ainsi être décelées par une électrophorèse sur gel (technique permettant la séparation des molécules selon leur poids moléculaire). Les molécules de petite taille auront la migration la plus importante à travers le gel.

1.2.1.2. Les altérations épigénétiques

L'étude de la méthylation sur prélèvement salivaire s'effectue grâce à des techniques de MSP (methylation specific PCR).

Une fois extrait, l'ADN est traité au bisulfite de sodium, permettant de distinguer les bases cytosines (C) méthylées des bases non méthylées – qui seront transformées en uraciles (U).

Ceci modifie la séquence de l'ADN et donc le produit obtenu après amplification par PCR (figure 1) (6).

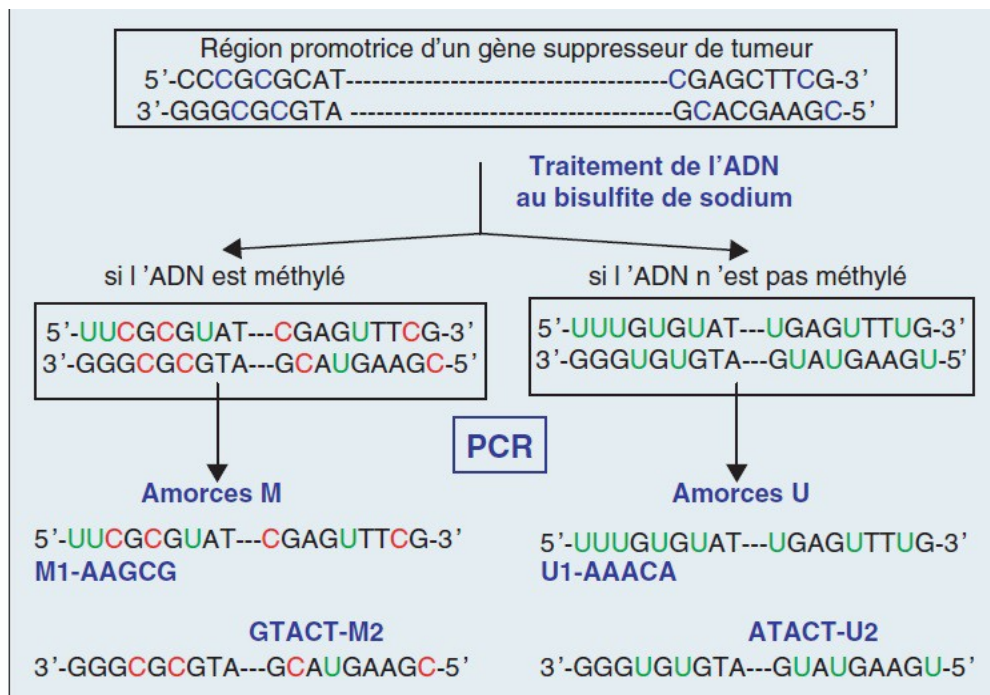


Figure 1 : représentation schématique de la MSP (6).

1.2.2. Les altérations transcriptomiques

Les microARNs représentent des marqueurs intéressants dans la détection précoce des cancers de la cavité orale et des VADS comme nous le verrons plus tard.

L'étude de ces ARNs de petite taille est possible à partir d'un échantillon salivaire. Deux variantes de réaction en chaîne de polymérase peuvent ainsi être utilisées :

- **La RT-PCR** : L'ARN est copié en ADN complémentaire, qui sera lui-même amplifié par réaction en chaîne de polymérase.
- **La qPCR (quantitative PCR)** : Par cette technique, le taux d'expression d'un gène peut ainsi être quantifié. On parle de sur-expression ou de sous-expression.

1.2.3. Les autres marqueurs

La quantification des protéines et bactéries dans la salive peut être effectuée par différentes techniques :

1.2.3.1. Les méthodes basées sur une réaction de type Antigène- Anticorps

- Test immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA)
- Test du dosage d'immunoabsorption par enzyme-liée (ELISA)

1.2.3.2. La spectrophotocolorimétrie

Un spectrophotomètre est un appareil permettant de quantifier l'absorbance d'une solution pour une longueur d'onde ou un spectre donnés.

Selon la loi de Beer-Lambert, il existe une relation de proportionnalité entre l'absorbance d'une solution et la concentration des molécules qui la composent.

À condition de se placer à la longueur d'onde à laquelle la molécule absorbe les rayons, il est ainsi possible de déterminer sa concentration dans l'échantillon.

Généralement, ce sont les méthodes colorimétriques qui sont utilisées. L'échantillon est traité par une substance chimique qui, au contact de la molécule étudiée, produit un changement de couleur pouvant être quantifié par le spectrophotomètre.

On parle de spectrophotométrie à UV lorsque la substance absorbe des rayons appartenant au domaine des ultraviolets.

1.3. Le prélèvement salivaire en pratique

Dans le cadre d'un dépistage des cancers des voies aérodigestives supérieures, la technique de collecte des échantillons salivaires doit être reproductible afin d'obtenir des résultats fiables.

Pour Navazesh, dont la technique de prélèvement salivaire est utilisée dans la majorité des études évoquées ci-après, les modalités sont les suivantes (7) :

- Collecte 1 à 2 heures après la dernière prise alimentaire ou consommation de tabac
- Pas de brossage au préalable, mais simple rinçage à l'eau saline
- Le flux et la composition salivaires sont soumis à des variations diurnes. La période de collecte idéale se situerait ainsi entre 10h et 12h.

La salive collectée peut-être stimulée (après mastication d'un bloc de paraffine), ou non stimulée.

Dans ce dernier cas, le sujet laisse couler la salive le long de sa lèvre inférieure dans le tube à essai pendant 5 minutes. Il peut aussi cracher la salive toutes les minutes dans un tube à essai après avoir laissé la salive s'accumuler au niveau du plancher buccal.

Dans la majorité des études que nous évoquerons, la salive collectée est une salive non stimulée.

Aussi bien dans les groupes contrôles que chez les individus porteurs de lésions cancéreuses/précancéreuses, les sujets ayant un traitement médicamenteux ou atteints de pathologies susceptibles de modifier la composition salivaire, ont été exclus.

2. LE PRELEVEMENT SALIVAIRE : OUTIL DE DEPISTAGE DES CANCERS DES VADS ?

2.1. Les cancers des voies aérodigestives supérieures

2.1.1. Généralités

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) correspondent aux cancers pouvant survenir dans différentes zones anatomiques (figure 2) :

- La cavité buccale (25% des cas)
- Le pharynx : nasopharynx (7%), oropharynx (25%), hypopharynx (15%)
- Le larynx (25%)
- Les cavités aériennes de la face : sinus et fosses nasales (3%).

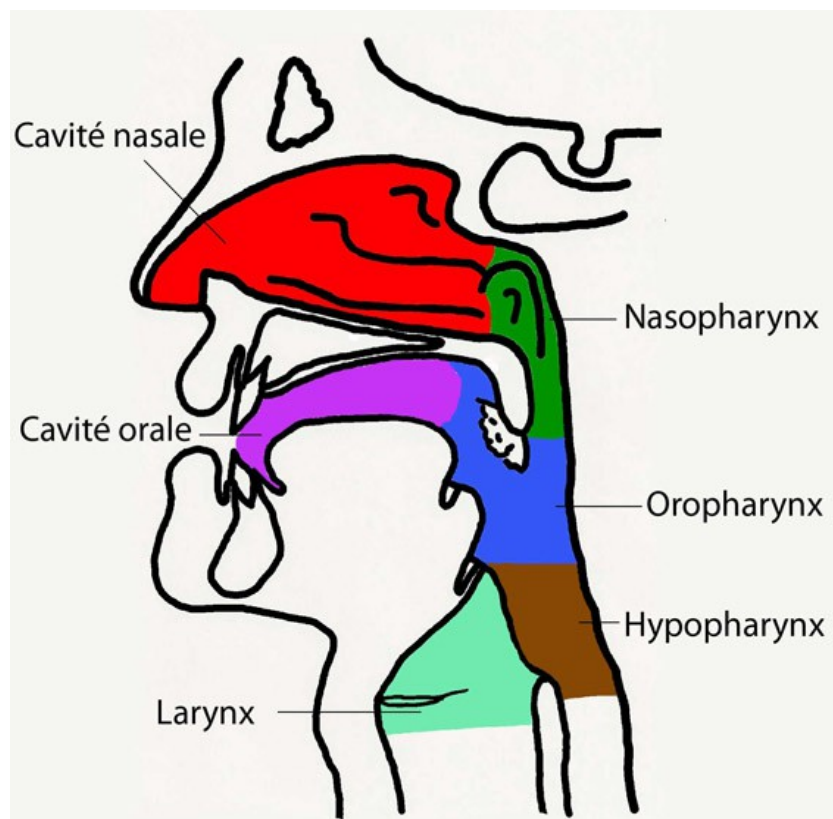


Figure 2 : représentation schématique des voies aérodigestives supérieures (8)

Les cancers de la cavité orale peuvent concerner (figure 3) :

- Les lèvres
- Le plancher buccal
- Les 2/3 antérieurs de la langue
- La muqueuse buccale
- La gencive
- Le palais (dur et mou)
- Le trigone rétro-molaire.

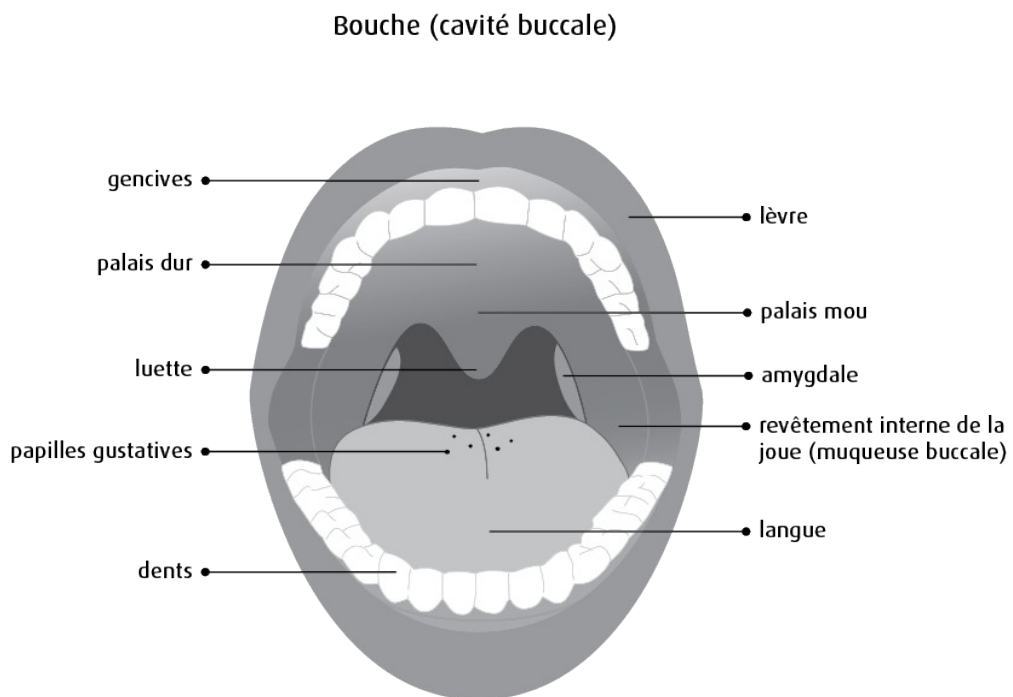


Figure 3 : Représentation schématique de la cavité orale (9)

2.1.1.1. Épidémiologie

Les cancers des VADS représentent près de 10% de la totalité des cancers (6ème rang mondial).

En France, l'institut national du cancer a estimé à 11 610 le nombre de nouveaux cas en 2015, avec une augmentation de l'incidence chez la femme (associée à une augmentation de la consommation tabagique).

Leur diagnostic est fait dans la majorité des cas à un stade tardif, et le pronostic reste stable depuis plusieurs années (10% à 10 ans).

Le taux de survie est fonction du stade auquel est diagnostiqué le cancer.

En terme d'incidence et de mortalité, la région des Hauts-de-France fait partie des régions où les taux sont les plus élevés.

2.1.1.2. Facteurs de risque

L'alcool et le tabac (seuil critique au-delà de 15 paquets/années) sont les facteurs de risque principaux des cancers des VADS, avec un effet synergique en cas d'association.

Une intoxication alcoolo-tabagique est retrouvée chez 80 à 90% des patients atteints de cancer des VADS (5).

D'autres facteurs de risque sont connus :

- Consommation de cannabis, chique de bétel
- Les infections virales au HPV (papillomavirus humain)
- Radiations ionisantes, UV
- Carences nutritionnelles (vitamines A et/ou C)
- Mauvais état bucco-dentaire, inflammation chronique.

De plus, l'état général de certains individus leur confère une prédisposition et une sensibilité accrue aux agents cancérigènes : on parle d'**état précancéreux** (antécédents familiaux, immunodéficiences congénitales ou acquises, âge).

La connaissance des facteurs de risque et des états précancéreux permet de repérer les sujets à risque et ainsi leur apporter un suivi particulièrement attentif pour le dépistage des lésions cancéreuses ou cancers débutants de la cavité orale.

2.1.1.3. La lésion précancéreuse

Il convient de distinguer les lésions précancéreuses (où le processus cancéreux est déjà initié) des lésions à risque potentiel de dégénérescence maligne.

2.1.1.3.1. Les lésions potentiellement malignes

Leur risque potentiel de transformation maligne sont variables en fonction du type de la lésion.

On distingue :

- Les érosions et ulcérations mécaniques chroniques d'origine traumatique (dent délabrée, blessure prothétique) (figure 4).



Figure 4 : Photographie d'une ulcération d'origine traumatique chronique du plancher buccal liée à un crochet agressif sur la dernière molaire (5).

- Les kératoses : lésions blanches non détachables au grattage, présentant une anomalie de la kératinisation (muqueuse opaque, blanche). Leur risque de dégénérescence varie en fonction de leur étiologie.
→ Kératose tabagique, lichen plan buccal, candidose chronique (figure 5).

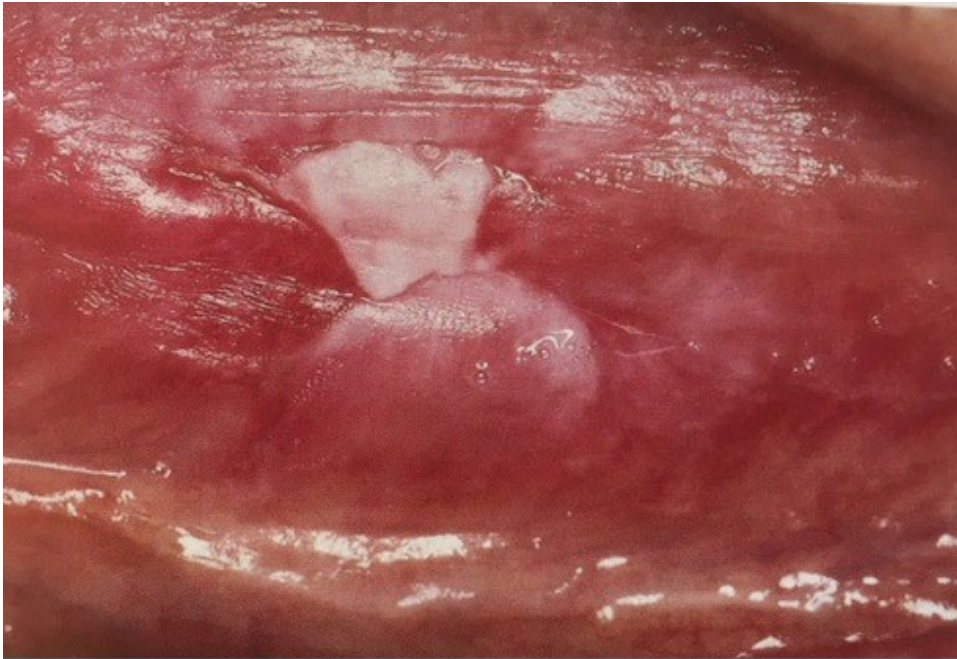


Figure 5 : Photographie d'une kératose tabagique d'un bord de langue (5).

2.1.1.3.2. Les lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses sont des précurseurs systématiques du cancer :

- Les lésions rouges (Erythroplasies de Queyrat) (figure 6)
- Les kératoses verruqueuses prolifératives (papillomatose orale floride) (figure 7).



Figure 6 : Photographie d'une plaque érythroplasique du voile du palais (5).

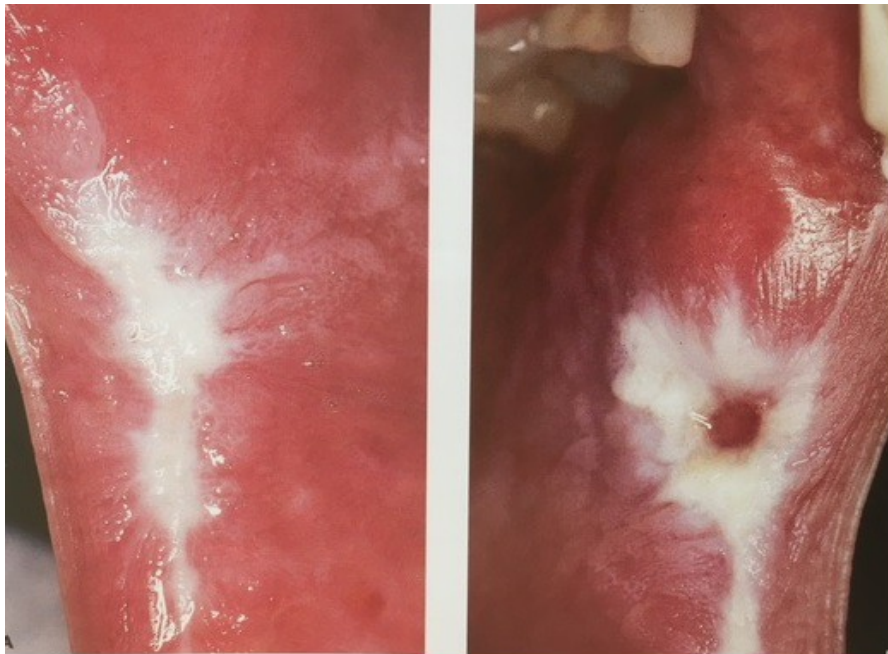


Figure 7 : Photographie d'une kératose verruqueuse proliférative jugale gauche (5).

2.1.1.4. Histologie

Plus de 90% des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes.

Le carcinome épidermoïde est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium des muqueuses.

Outre les éventuelles lésions précancéreuses qui peuvent-être observées, leur évolution débute toujours par un stade intra-épithélial appelé *carcinome in situ*.

À ce stade, les lésions sont asymptomatiques mais parfois déjà visibles, ce qui justifie l'importance d'un examen attentif et systématique de toutes les muqueuses buccales chez les patients à risque.

En effet, toute lésion buccale, idiopathique ou non, persistant plus de 10 à 15 jours nécessite un avis spécialisé et la réalisation d'une biopsie.

Un diagnostic précoce à ce stade prévient de toute évolution de la lésion vers un carcinome infiltrant aux aspects cliniques connus.

2.1.1.5. Moyens diagnostiques

La détection est classiquement basée sur l'association d'un examen clinique à un examen histologique (biopsie)(10).

Le chirurgien-dentiste tient un rôle important dans la détection des cancers de la cavité orale. Précocement, les signes d'appel sont variés :

- gêne lors de l'alimentation (sensation d'accrochage)
- irritation sous une prothèse ou liée à une dent délabrée
- inflammation muqueuse chronique, saignement gingival, dent mobile

La persistance d'un signe, de façon unilatérale, toujours à la même localisation, doit interpeller.

Avec l'évolution du cancer, le patient peut décrire :

- douleurs à la déglutition, des dysphagies
- sensation de mauvaise haleine
- limitation de l'ouverture buccale et/ou de la mobilité linguale
- stomatorragie

L'examen clinique de l'ensemble de la cavité buccale repose sur la recherche de lésion muqueuse, sous un éclairage efficace.

La tumeur peut se présenter sous différents aspects (nodule, ulcération, forme bourgeonnante, ulcéro-bourgeonnante).

À l'observation, on associe une palpation de la lésion et des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathie.

L'examen anatomo-pathologique est un impératif sur le plan médico-légal. Il permet de confirmer le diagnostic, préciser la nature histologique du cancer et fournit des informations sur son degré de différenciation et son infiltration.

Le carcinome épidermoïde oral est diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade avancé voire métastasé.

Le principal objectif aujourd'hui est de développer des stratégies pour détecter ces cancers à des stades précoces, limiter les interventions et thérapies inhérentes et ainsi réduire leur mortalité.

2.1.2. La cancérogénèse

Le cancer est une maladie de la signalisation cellulaire. Toutes les voies de communication impliquées dans la prolifération, la différenciation, l'adhésion, la migration et la mort cellulaire vont servir de support aux altérations oncogéniques.

On distingue trois phases dans le développement d'un cancer.

2.1.2.1. Initiation

Elle correspond à l'altération de l'ADN d'une cellule cible normale et à l'apparition d'un clone de cellule transformée, par l'action d'un agent carcinogène ou aléatoirement suite à une anomalie de la réplication cellulaire.

L'accumulation de mutations au sein de la cellule aboutit à l'apparition d'un phénotype malin.

2.1.2.2. Promotion

Prolifération du clone de cellule transformée à l'intérieur de l'épithélium. Histologiquement, cela se traduit par l'apparition d'une hyperplasie ou dysplasie épithéliale atypique (considérée comme une lésion précancéreuse). La lésion progresse mais reste intra-épithéliale à ce stade, sans caractère invasif (pas de franchissement de la membrane basale). C'est le stade de *carcinome in situ*.

2.1.2.3. Progression

Elle correspond à une invasion tissulaire locale puis régionale, aboutissant à la dissémination métastatique.

L'instabilité génomique initiale va permettre à la cellule cancéreuse de détourner les voies de signalisation cellulaire avec un double objectif :

- **Prolifération** : La multiplication cellulaire est toujours active au sein de la formation tumorale.
- **Migration** : Ou invasion. La malignité des cancers est liée à leur capacité à disséminer dans tout l'organisme.

Les mécanismes de l'oncogénèse sont variés, avec pour chacun la mise en jeu de molécules (marqueurs) spécifiques (figure 8).

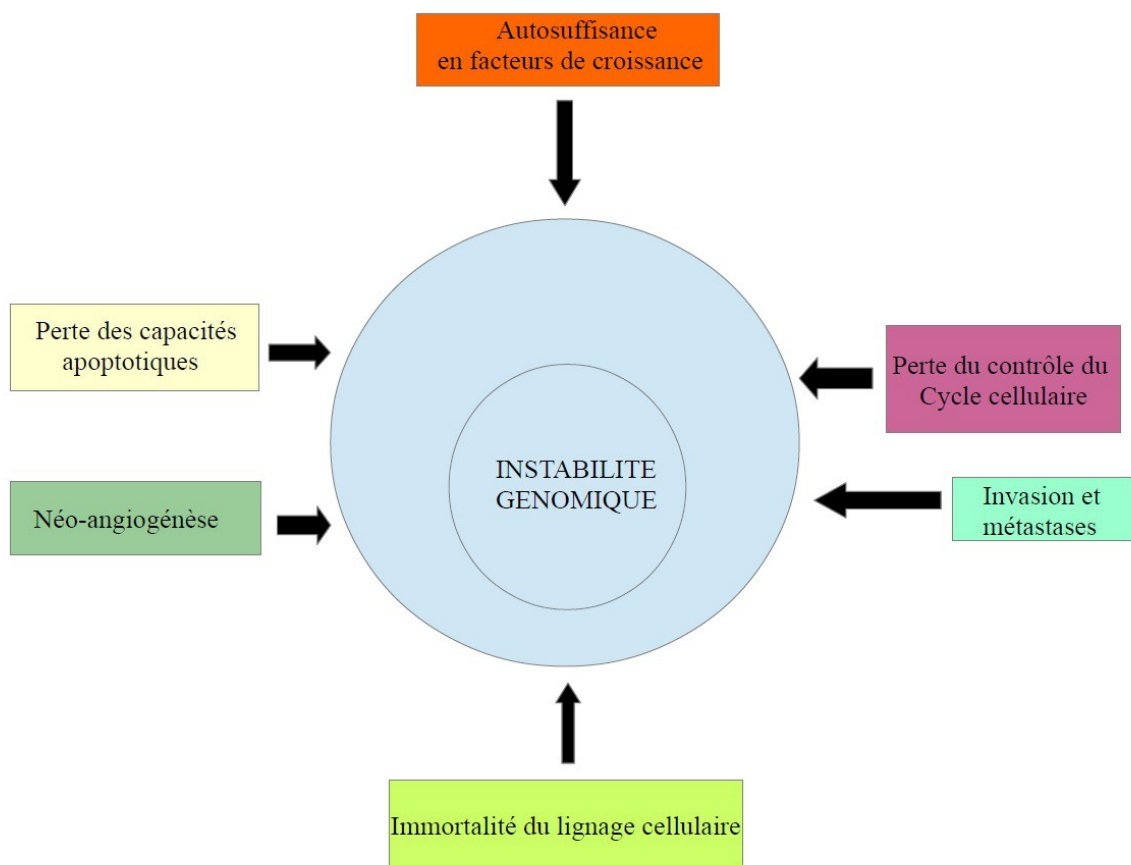


Figure 8 : Les mécanismes de la cancérogénèse (10)

Ces dernières années, un intérêt particulier est porté à la recherche de biomarqueurs qui pourraient, avec des sensibilité et spécificité suffisantes, se révéler intéressants pour le dépistage du cancer des VADS chez les patients à risque (au stade de promotion).

2.2. Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

Un biomarqueur peut être défini comme une caractéristique mesurée objectivement, avec une précision et reproductibilité suffisantes, et évaluée comme indicateur de processus physiologiques ou pathologiques.

Il s'agit d'un outil biologique, déterminé par des méthodes anatomopathologiques, biochimiques ou de biologie moléculaire (11).

Les marqueurs tumoraux sont des molécules associées aux cellules néoplasiques. Leur altération peut être d'ordre qualitatif ou quantitatif.

Le marqueur tumoral idéal doit répondre à certains critères :

- Simplicité et reproductibilité de mesure sur des petits échantillons
- Spécificité à la tumeur étudiée.
- Il doit être altéré dans les tissus à haut risque mais pas dans un tissu sain
- Il doit être retrouvé à des stades précoces de la carcinogénèse (12).

Les biomarqueurs peuvent être étudiés à trois niveaux :

- Au niveau génomique : On étudie les mutations survenant au niveau de l'ADN cellulaire (délétions, translocations, amplifications, méthylations anormales de gènes spécifiques au cancer).
- Au niveau transcriptomique : étude des ARNm messagers transcrits, issus de l'ADN altéré.

- Au niveau protéomique : Etude des protéines altérées issues des ARNmessagers qui ont été traduits.
- Au niveau métabolomique : Etude des métabolites (hormones, vitamines, molécules énergétiques).
- Au niveau microbiotique : Etude des micro-organismes du corps humain.

2.3. Les marqueurs génomiques et épigénétiques

La cancérogénèse est essentiellement liée à des altérations du génome (ensemble des gènes d'un individu).

En effet, l'initiation et la progression tumorale dérivent d'une accumulation d'altérations géniques spécifiques au sein d'une cellule, qui devient génétiquement instable, aux fonctions altérées (dérégulation de la prolifération cellulaire, perte d'apoptose) (12).

On distingue :

- Les mutations génétiques, qui correspondent à une modification de la séquence d'ADN et sont irréversibles (délétions, mutations, translations,...).
- Les modifications épigénétiques, qui sont réversibles, influencées par l'environnement, et correspondent aux mécanismes qui régulent l'expression des gènes. Elles n'impliquent pas de modification de la séquence nucléotidique (méthylation, phosphorylation, ...).

Il est possible aujourd'hui de mettre en évidence ces modifications de l'ADN en lien avec le développement tumoral.

2.3.1. L'ADN tumoral

L'ADN tumoral circulant dérive des cellules tumorales nécrotiques et contient les mutations retrouvées au niveau de la tumeur.

Il peut-être détecté dans la salive d'individus atteints de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures. A fortiori, on note une meilleure sensibilité pour la détection d'ADN tumoral dans la salive de sujets atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale.

Pour les cancers touchant l'hypopharynx, le larynx ou l'oropharynx, l'ADN tumoral est plus facilement détecté dans le plasma.

On peut ainsi affirmer que la sensibilité pour la détection de l'ADN tumoral dans la salive est site-dépendant (13).

Le prélèvement salivaire serait plus efficace que le prélèvement sanguin pour la détection des cancers oraux (14).

Certains biomarqueurs, retrouvés dans la salive, sont intéressants dans la détection précoce des cancers des voies aérodigestives supérieures :

2.3.2. Mutation du gène TP53

Le gène P53 est situé sur le chromosome 17. C'est un gène suppresseur de tumeur, codant pour la protéine P53, un facteur de transcription. Il est considéré comme le «gardien du génome» (15).

Le rôle de la protéine P53 est de prévenir les dégénérescences malignes en inhibant la prolifération cellulaire des cellules génétiquement altérées.

Dans des conditions normales, la protéine p53 est faiblement exprimée.

Suite à une exposition des cellules à des agents génotoxiques, il y a une activation transitoire de p53 associée à une augmentation de sa concentration par des modifications post-traductionnelles. P53 peut ainsi réguler le cycle cellulaire en interagissant avec des gènes cibles (16).

Deux mécanismes sont mis en évidence :

- Arrêt du cycle cellulaire entre les phases G1 et S, par la fixation de la protéine P53 à la séquence altérée, pour permettre la réparation. Elle a un rôle de «check point» (figure 9).
- Si la réparation n'est pas possible, une surproduction de P53 entraîne une mort cellulaire par apoptose de la cellule concernée (10).

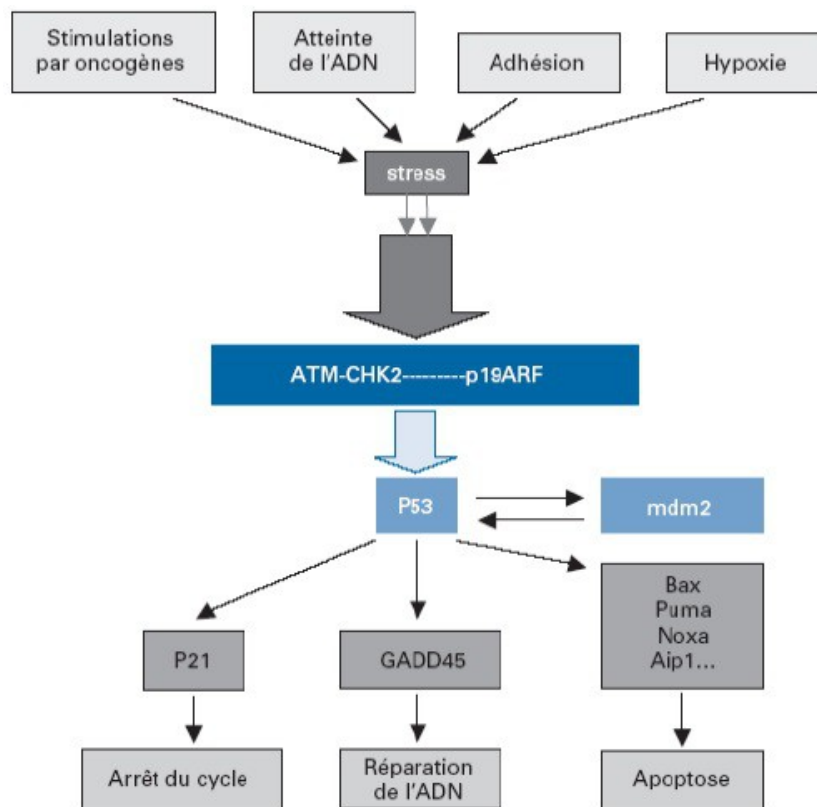


Figure 9 : Réponse aux stress génotoxiques par P53 et ses différents gènes cibles (17)

Si le gène p53 est muté, il n'est plus capable d'induire un arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose. Le point de contrôle entre les phases G1 et S n'est plus efficace, les cellules prolifèrent malgré les lésions de l'ADN.

L'instabilité génomique inhérente est un facteur d'accélération de la progression du cancer.

La mutation de p53 est une altération fréquente puisqu'elle est retrouvée dans près de 50% des cancers (15).

P53 a une demi-vie très courte de 20 minutes, ce qui la rend difficilement détectable dans les tissus sains. En revanche, en cas de mutation, elle est retenue dans les tissus et fluides organiques sous sa forme inactive, et devient donc détectable (18)(19).

Pour les cancers de la cavité orale, l'étude d'échantillons salivaires de patients atteints montre une C-délétion de l'exon 4 codon 63 de TP53 dans la majorité des cas (15)(18).

Un individu en bonne santé, sans pathologie générale connue, ne présente pas cette mutation.

De plus, chez les individus atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale, les concentrations salivaires de la protéine p53 sont largement augmentées (16).

Ainsi, l'analyse de p53 (gène TP53 ou facteur de transcription p53 correspondant) sur prélèvement salivaire est intéressante pour la détection des cancers de la cavité orale.

Néanmoins, aucune étude à ce jour ne permet de conclure quant au caractère précoce de ce biomarqueur :

- Pas de prise en compte des différents grades histo-pathologiques de la maladie.
- Absence d'étude menée sur des lésions précancéreuses.

D'ailleurs, certains auteurs considèrent que ces mutations seraient plutôt un marqueur de pronostic péjoratif (15).

2.3.3. Hyperméthylation des promoteurs de gènes

La cancérogénèse peut aussi être initiée par des altérations épigénétiques touchant les gènes suppresseurs de tumeur ou les oncogènes.

L'hyperméthylation de leurs régions promotrices est le mécanisme mis en cause dans la dérégulation de leur expression.

Le promoteur d'un gène est une séquence d'ADN située à son extrémité et responsable de la régulation de son expression, notamment en permettant sa transcription en ARN. Il est reconnu par des protéines spécifiques : les facteurs de transcription (16).

Dans des conditions physiologiques, la méthylation de l'ADN est une modification épigénétique normale consistant en l'ajout d'un groupe -méthyl dans la séquence de l'ADN, au niveau des îlots CpG des promoteurs. Cela inhibe la transcription du gène (20).

En effet, dans un tissu où une protéine ne doit pas être exprimée, le gène correspondant subit une méthylation importante de son promoteur (14).

La méthylation des gènes est réversible, variable en fonction du contexte cellulaire et influencée par des facteurs endogènes ou environnementaux (consommation de tabac, alcool, ...).

Une anomalie de la méthylation affecte l'expression de certains gènes.

L'hyperméthylation d'un gène suppresseur de tumeur annulerait son expression alors que l'hypométhylation d'un oncogène favoriserait son expression (20).

Dans les pathologies cancéreuses, on observe une hypométhylation globale de l'ADN associée à une hyperméthylation au niveau des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs (14).

Ainsi, l'augmentation de la méthylation de promoteurs de gènes est un marqueur de pathologies malignes et constitue une étape importante dans les mécanismes d'oncogénèse (21).

L'étude d'échantillons salivaires chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures ou de la cavité orale met en évidence une méthylation aberrante de certains promoteurs de gènes impliqués dans la communication cellulaire.

2.3.3.1. le gène p16

Le gène p16 est un gène suppresseur de tumeur. Il est situé sur le chromosome 9p21. Son rôle est de bloquer la prolifération cellulaire en prévenant l'entrée du cycle cellulaire en phase S (fonction semblable à celle du gène p53) (22).

La méthylation de ce gène inhibe sa transcription, empêchant ainsi son expression, et constitue un événement précoce dans la cancérogénèse (23).

Une méthylation du promoteur du gène p16 peut-être détectée dans la salive de patients atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale (21)(22)(24).

Il est acquis que l'inactivation de p16 est une altération fréquemment retrouvée chez les patients atteints de dysplasie épithéliale orale, et que le taux de dégénérescence en cancer augmente significativement chez les sujets présentant cette anomalie (23).

Néanmoins, le prélèvement salivaire ne permet pas à ce jour d'obtenir de données permettant de rivaliser avec la réalisation d'une biopsie (22).

2.3.3.2. le gène MGMT

Le gène MGMT (O-6-méthylguanine-ADN-méthyltransférase) code pour la protéine O-6-alkylguanine ADN alkyltransférase.

Il permet le maintien d'une physiologie cellulaire correcte et une stabilité génomique en ayant la capacité de réparer l'ADN.

Une association est établie entre la méthylation du promoteur de MGMT et le développement de carcinome épidermoïde de la cavité orale (25).

Chez des sujets atteints de ces cancers, une hyperméthylation du promoteur de MGMT est détectable dans la salive(21)(24).

2.3.3.3. Le gène DAPK1

Le gène DAPK1 (death-associated protein kinase) est indispensable pour la transduction de signaux et joue un rôle dans l'apoptose.

De la même façon que pour le gène MGMT, une méthylation anormale de ce gène est fréquemment retrouvée dans la salive d'individus atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale (21)(24).

2.3.3.4. Intérêt comme biomarqueur

Bien que la méthylation de gènes spécifiques soit un événement fréquent de la cancérogénèse des voies aérodigestives supérieures, l'ADN tumoral semble manquer de stabilité dans la salive.

En effet, les études confirment qu'à ce jour, la biopsie reste le support le plus précis pour l'étude de l'ADN tumoral, par rapport à un prélèvement salivaire.

2.4. Les marqueurs transcriptomiques

La transcription est un mécanisme biologique permettant la synthèse d'une molécule d'ARN à partir de l'ADN complémentaire, sous l'action d'une enzyme, l'ARN polymérase. Les intermédiaires obtenus sont appelés *transcriptomes*.

Chez les eucaryotes, on distingue 3 types d'ARN polymérases :

- ARN polymérase I qui permet la synthèse des ARN ribosomiques.
- ARN polymérase II permettant la synthèse des ARN messagers qui seront ensuite traduits en protéines.
- ARN polymérase III pour les ARNs plus courts et non codants (dont les microARNs).

2.4.1. Les microARNs

Les microARNs sont de petites séquences non codantes d'ARN, d'une vingtaine de nucléotides, permettant la régulation de l'expression des gènes (26).

Ils ont été découverts en 1993.

On compte près de 2 000 microARNs chez l'être humain, chacun pouvant réguler jusqu'à 100 à 200 gènes cibles, soit 30% du génome au total.

Ils agissent par appariement avec l'ARNmessenger d'un gène cible et entraînent leur dégradation ou la répression de leur traduction en protéine.

Ces minuscules fragments sont situés dans des régions géniques variées dont la moitié sont sujettes à de fréquentes altérations, en particulier lors de processus tumoraux. Ce sont les CAGRs (Cancer associated genomic regions)

Les microARNs sont impliqués dans tous les processus cellulaires vitaux tels que la résistance au stress, la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires. Ils interviennent au stade post-transcriptionnel (27).

Les microARNs peuvent aussi être impliqués dans la cancérogénèse, agissant comme oncogènes ou comme gènes suppresseurs de tumeur (figure 10) (28).

Ils sont aussi remarquablement stables dans la salive, ce qui leur confère un avantage majeur par rapport aux autres biomarqueurs (29).

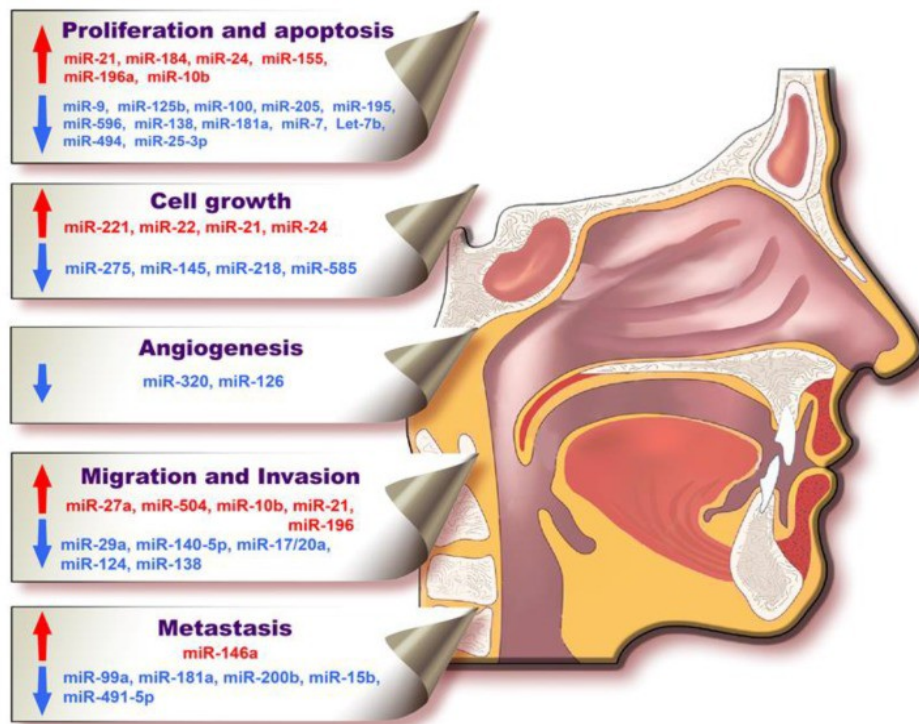


Figure 10 : Ensemble des microARNs impliqués dans le développement du cancer oral (28).

2.4.2. Les oncogènes

2.4.2.1. MiR-31

MiR-31 est un microARN impliqué dans la cancérogénèse, en particulier des voies aérodigestives supérieures.

Selon le type de cancer, il peut agir comme suppresseur de tumeur (dans ce cas, il est régulé à la baisse) ou comme onco-microARN (son taux augmente).

Des études *in vitro* sur la souris ont démontré leur rôle dans l'angiogénèse ainsi que la prolifération et la migration cellulaires des cellules tumorales, favorisant ainsi leur potentiel oncogénique.

En effet, miR-31 cible le facteur FIH (factor-inhibiting hypoxia-inducible factor) qui, dans des conditions physiologiques, a la capacité d'éliminer des phénotypes malins lors de la transcription. Une accumulation de miR-31 entraînerait une diminution de FIH dans les tissus tumoraux, empêchant l'activation d'un facteur HIF régulateur de transcription, et favorisant ainsi la cancérogénèse (30).

Les concentrations salivaires de miR-31 augmentent significativement chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale, et de façon plus remarquable que dans le sang (31)(32).

Plus intéressant, une augmentation des taux de miR-31 peut déjà être détectée dans la salive de patients porteurs de lésions orales potentiellement malignes, telles que les hyperkératoses et hyperplasies/dysplasies (33).

Ceci pourrait justifier son utilisation comme biomarqueur précoce des cancers de la cavité orale.

2.4.2.2. MiR-21

Il agit également comme onco-microARN et participe à la cancérogénèse en favorisant la prolifération et l'invasion cellulaires (28)(34).

En effet, son expression active la protéine-kinase PDK-1 & AKT qui favorise la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose.

Une augmentation significative de l'expression de miR-21 a été détectée dans la salive de patients diagnostiqués comme atteints de carcinome épidermoïde oral.

MiR-21 peut également être considéré comme marqueur précoce puisqu'une augmentation de ses concentrations salivaires a été mise en évidence chez des sujets porteurs de lésions orales potentiellement malignes telles que lichen plan, hyperkératose, hyperplasie ou dysplasie (34)(35).

2.4.3. Les gènes suppresseurs de tumeur

2.4.3.1. MiR-34a

MiR-34a est un microARN agissant lui comme gène suppresseur de tumeur.

Dans des conditions normales, il est capable d'inhiber la prolifération des cellules tumorales, en permettant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1, et donc une diminution de l'invasion et de la migration des cellules tumorales (36).

Les concentrations salivaires de miR-34a sont significativement diminuées chez les sujets porteurs de leucoplasies (lésions précancéreuses), et a fortiori chez les sujets atteints de carcinome épidermoïde oral (37).

2.4.3.2. MiR-125a et miR-200a

MiR-125a et miR-200a sont eux aussi impliqués dans la cancérogénèse.

MiR-125a cible et régule l'expression des récepteurs ESRRA (estrogen-related receptor alpha). Ces récepteurs favorisent la prolifération des cellules tumorales lors de processus cancéreux.

Dans des conditions normales, miR-125a diminue l'expression des ESRRA et a donc un effet suppresseur de tumeur.

Dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, les taux de miR-125a sont diminués, ce qui permet une plus forte activité des récepteurs ESRRA et donc une prolifération facilitée des cellules cancéreuses (38).

Ainsi, chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale, une diminution significative des taux salivaires de miR-125a et miR-200a est observée (39).

De plus, une diminution des concentrations salivaires de miR-125a est déjà détectable chez des sujets porteurs de lésion précancéreuse (lichen plan).

Concernant miR-200a, aucune étude ne démontre sa détection précoce au stade de pré-cancer (35).

2.4.4. Intérêt des microARNs en tant que biomarqueurs

Certains microARNs ont été retrouvés à des taux anormalement élevés (ou diminués) dans la salive de patients atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale.

Ces microARNs sont impliqués dans la régulation des processus biologiques normaux (prolifération et différenciation cellulaires, apoptose) et, lorsqu'ils sont dérégulés, favorisent la carcinogénèse.

Plusieurs études ont démontré le caractère précoce de certains microARNs tels que miR-31, -21, -34a et miR-125a.

Dans la majorité des cas, les échantillons salivaires permettaient d'obtenir de meilleurs résultats pour les microARNs étudiés, par rapport aux échantillons sanguins, ce qui justifie la réalisation d'un prélèvement salivaire dans le cadre du dépistage de ces cancers.

Néanmoins, aucun microARN n'a montré une spécificité à l'égard des cancers de la cavité orale. Ainsi, le dosage conjoint de plusieurs microARNs dans la salive pourrait se révéler intéressant pour le dépistage précoce du cancer de la cavité orale.

Enfin, leur stabilité accrue dans la salive leur confère un avantage majeur par rapport aux autres biomarqueurs.

2.5. Les marqueurs protéomiques

2.5.1. Cytokératine et Cyfra 21-1

Dans les cellules eucaryotes, l'architecture interne est essentiellement déterminée par un réseau filamenteux appelé cytosquelette.

De par son dynamisme et sa fonction contractile, le cytosquelette joue un rôle important dans la division et la migration cellulaires ainsi que les relations intra et inter-cellulaires.

Trois types de filaments sont décrits dans la composition du cytosquelette :

- Les microfilaments d'actine
- Les microtubules
- Les filaments intermédiaires, qui confèrent à la cellule sa résistance.

Les filaments intermédiaires sont formés de protéines spécifiques selon le type cellulaire. Ainsi, dans la cellule épithéliale, on retrouve en majorité des kératines (ou cytokératines).

Dans le cytosquelette, la cytokératine a une faible solubilité. En revanche, lors de l'apoptose, elle est détectable dans la circulation sous forme de petits fragments solubles dont la demi-vie ne dépasse pas 15h (40).

L'apoptose est un processus physiologique par lequel les cellules devenues inutiles sont éliminées.

Elle nécessite l'activation d'une voie biochimique mettant en jeu des molécules de clivage, les caspases, permettant le rétrécissement cellulaire, la fragmentation nucléaire et la formation de corps apoptotiques (41).

S'en suit ainsi le relargage de fragments solubles de cytokératine (cyfra 21-1 pour la cytokératine 19) dans l'espace extra-cellulaire.

Dans une muqueuse orale normale, il est admis que la cytokératine 19 est exprimée uniquement dans la couche basale de l'épithélium, alors qu'elle est retrouvée abondamment dans les autres couches lors du développement d'un carcinome épidermoïde (42).

Suite à des modifications post-transcriptionnelles touchant les microARNs spécifiques à la cytokératine 19, les cellules tumorales de l'épithélium oral produisent davantage de cytokératine (43).

L'augmentation de l'activité protéolytique et du turn-over cellulaire retrouvés au sein des cellules mutées participent au relargage massif de fragments cyfra 21-1 dans l'espace extra-cellulaire.

La salive est en contact direct avec la muqueuse orale, aussi il est possible d'y détecter une variation des concentrations de cytokératine, lesquelles sont normalement faibles chez un individu sain.

En effet, on observe des augmentations significatives des concentrations salivaires de cyfra 21-1 chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale, associées à une augmentation de l'expression des microARNs de cytokératine 19 dans les tissus (44-46).

Les taux salivaires sont déjà augmentés aux stades précancéreux, et sont parfois jusqu'à trois fois plus élevés que dans le sang (46).

Aucune étude ne permet la distinction des différents stades cliniques en fonction des concentrations salivaires de cyfra 21-1.

Néanmoins, concernant les grades histologiques, une tendance à l'augmentation des concentrations de cyfra 21-1 est observée pour les formes peu différenciées, et cela uniquement dans la salive des individus atteints (46).

2.6. Les marqueurs métabolomiques

Le métabolisme est défini comme l'ensemble des réactions se produisant au sein des cellules de l'organisme et dont l'objectif est la production d'énergie (catabolisme) et/ou la synthèse d'éléments nécessaires à la structure et au fonctionnement cellulaires (anabolisme).

Les intermédiaires chimiques obtenus sont ainsi appelés « métabolites » et comprennent les lipides, acides aminés, peptides, vitamines, acides nucléiques et organiques.

2.6.1. L'acide sialique

2.6.1.1. Fonction dans la cellule normale

C'est Gunnar BLIX, qui, dans les années 1950, découvre l'acide sialique, dont la forme la plus abondante chez l'homme est l'acide N-acétylneuraminique ou NANA (47).

La membrane plasmique de chaque cellule est constituée d'une double couche lipidique dans laquelle sont enchâssées des protéines.

L'acide sialique constitue la partie terminale de ces glycolipides et glycoprotéines membranaires (48).

C'est au sein de l'appareil de Golgi que les acides sialiques sont incorporés à ces glycoprotéines et glycolipides, pour ensuite rejoindre la surface cellulaire (figure 11).

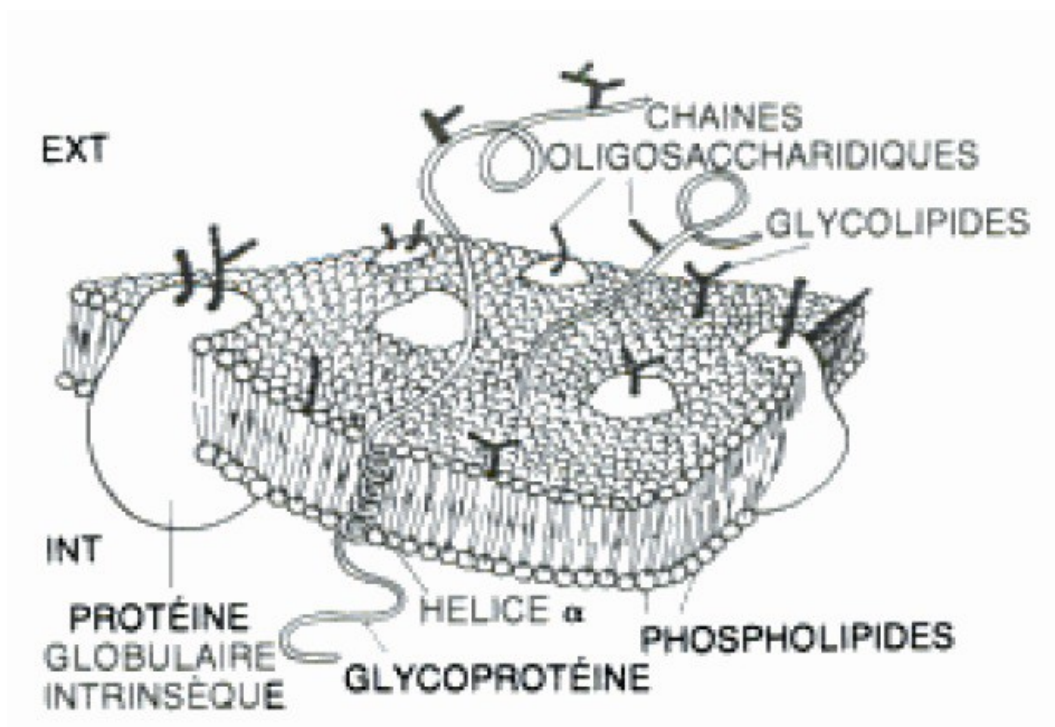


Figure 11 : Structure schématique de la membrane plasmique des cellules eucaryotes (49)

Leurs fonctions sont liées à leur forte charge négative :

- Stabilisation de la structure des protéines
- Responsable de la texture du mucus recouvrant les organes et de la consistance de la salive.
- Modulation de l'attraction/répulsion entre cellules et protéines : Capacité à jouer un rôle de «masque biologique» afin de limiter certaines interactions cellulaires. Néanmoins, l'acide sialique est un important ligand pour de nombreuses molécules. Ainsi, il joue un rôle conséquent dans les interactions inter-cellulaires (50)(51).

La couche externe de la membrane plasmique est le lieu où s'expriment les altérations génétiques (via les protéines) et une des premières structures reconnues par le système immunitaire.

La cellule cancéreuse, génétiquement instable, est capable de détourner les fonctions initiales du système immunitaire afin d'y trouver un avantage prolifératif et migratoire et le transmettre à sa descendance.

2.6.1.2. Fonction lors de la cancérogénèse

L'hypersialylation est un des phénomènes retrouvés dans le cancer.

Les sialyltransférases, chargées d'incorporer les acides sialiques aux futures glycoprotéines et glycolipides membranaires, sont retrouvées en abondance dans les cellules cancéreuses.

Cela entraîne une accumulation de sialoglycoconjugués à la surface cellulaire, puis un relargage exacerbé de ceux-ci dans les fluides organiques.

L'accumulation de charges négatives sur la partie externe de la membrane plasmique entraîne une répulsion des cellules entre elles, réduit l'adhésion cellulaire et augmente leur mobilité, multipliant ainsi le potentiel métastatique des cellules tumorales (48)(51).

De plus, l'épaisseur plus importante de la couche de sialoglycanes en surface gêne les interactions physiques avec les cellules du système immunitaire (cellules natural Killer entre autres)(52).

2.6.1.3. L'acide sialique comme biomarqueur

L'hypersialylation est un événement majeur de la cancérogénèse, en particulier des voies aérodigestives supérieures.

Les modifications biochimiques qui apparaissent au cours du développement cancéreux sont perceptibles dans les fluides organiques (sang, urine, salive).

Ainsi, l'augmentation des taux d'acide sialique est détectable dans la salive d'individus atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale, avec une sensibilité accrue par rapport aux concentrations sanguines (53)(54).

Rappel : Histologiquement, la différenciation d'une tumeur est sa tendance à ressembler au tissu original. Elles peuvent donc être réparties en trois grades :

- Grade I : Tumeur bien différenciée (le tissu tumoral ressemble largement et avec homogénéité au tissu normal)
- Grade II : différenciation modérée
- Grade III : dédifférenciation (on parle de tumeur anaplasique)

Il est admis que moins le tissu est différencié, plus la tumeur est agressive et moins bon sera le pronostic.

Chez des individus atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale, l'analyse d'échantillons salivaires permet d'observer une augmentation progressive et significative des concentrations d'acide sialique des grades I à III (54).

De plus, les taux salivaires d'acide sialique sont déjà sensiblement augmentés lors de l'apparition de lésions orales précancéreuses (fibroses, kératoses du fumeur ou leucoplasies), ce qui nous permet de conclure du caractère précoce de ce marqueur.

2.6.1.4. Pertinence en tant que biomarqueur

Des taux élevés d'acide sialique peuvent être retrouvés chez les patients atteints de maladies inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou psoriasis. Certains médicaments peuvent également avoir une influence sur la concentration d'acide sialique dans le sang : les anti-diabétiques oraux (metformine).

Toutefois, dans un contexte alcool-tabagique, une augmentation de la concentration salivaire d'acide sialique dans le cadre d'un examen de dépistage peut laisser suspecter une pathologie cancéreuse et ainsi justifier la réalisation d'examens complémentaires (biopsie, examen radiologique).

2.6.2. Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Les plus connues sont les interleukines (IL), les interférons, les facteurs de croissances hématopoiétiques (CSF) et les facteurs de nécrose de tumeurs (TNF).

2.6.2.1. Inflammation et cancer

Il est admis que l'inflammation chronique est un facteur de risque de cancer. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), une transformation maligne se produit rarement sur un épithélium morphologiquement normal (5).

Lors d'une inflammation chronique, il y a une accumulation de cytokines et autres molécules de l'inflammation dans les tissus (55).

En cas de persistance, ces médiateurs acquièrent la capacité de favoriser prolifération et survie cellulaires, aboutissant à la création d'un environnement propice au développement tumoral.

D'autre part, le processus cancéreux s'accompagne d'une réaction inflammatoire locale, les cellules cancéreuses produisant aussi des cytokines.

Il semble donc intéressant, dans le cadre d'un dépistage des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, d'étudier le statut inflammatoire des patients à risque. En effet, une surexpression de cytokines dans certains tissus et fluides organiques pourrait suggérer une dégénérescence maligne.

Les interleukines 6 et 8 ainsi que le facteur de nécrose de tumeur (TNF) sont spécifiquement retrouvées dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale (56).

2.6.2.1.1. Les interleukines 6 et 8

Les interleukines sont des protéines de signalisation inter-cellulaire. Elles régulent la croissance et prolifération cellulaires, l'angiogénèse, la réparation tissulaire et la réponse immunitaire face aux infections et inflammations (57).

L'interleukine 8 est une molécule pro-inflammatoire.

Elle fait partie de la famille des chimiokines. Ses propriétés chimiotactiques la rendent essentielle à la migration des cellules immunitaires vers les sites inflammatoires.

Sa production par les monocytes et lymphocytes T répond à un stimulus inflammatoire.

Lors de processus cancéreux, l'IL-8 contribue à la néo-angiogénèse et à la progression tumorale (58).

L'interleukine 6 est une cytokine à action anti-inflammatoire. Dans des conditions physiologiques, elle régule la réaction immunitaire de phase aiguë (état fébrile).

Des variations de production d'interleukine 6 sont associées à certaines pathologies :

- Une diminution d'IL-6 est le signe d'un affaiblissement immunitaire
- Une production en excès d'IL-6 peut lui conférer des fonctions pro-inflammatoires et être associée aux maladies parodontales, à l'arthrite, la sclérose en plaques, l'ostéoporose. Elle peut être impliquée dans certains cancers (59)(60).

Lors du développement de processus tumoraux, l'interleukine-6 est responsable de la mise en place d'une tolérance immunitaire, permettant le développement métastatique (61).

Au cours de la progression du carcinome épidermoïde oral, une augmentation des concentrations de IL-6 et IL-8 est perceptible dans la salive à des stades précoces, et avec une meilleure précision par rapport aux concentrations sériques (58)(61-63).

De plus, les variations des taux salivaires de IL-6 et IL-8 permettent sensiblement de discriminer des individus sains d'individus porteurs de lésion précancéreuse (58)(62).

2.6.2.1.2. Le facteur de nécrose tumorale TNFalpha

Une augmentation locale de TNFalpha accompagne la réaction inflammatoire.

La fixation de ce médiateur à ses récepteurs entraîne l'activation des cellules immunitaires qui permettent l'élimination des agents pathogènes (apoptose ou nécrose programmée).

Dans les pathologies malignes, le TNFalpha agit comme promoteur de tumeur en activant un facteur NF-KappaB, responsable de la prolifération cellulaire et de l'évasion de l'apoptose (64)(65).

En l'absence de toute autre pathologie inflammatoire locale ou systémique, les concentrations salivaires de TNFalpha sont augmentées aux stades précancéreux, et, a fortiori, aux stades de carcinome épidermoïde oral (58)(62-63)(64-65).

2.6.2.2. Intérêt comme biomarqueurs

La pathologie de la cavité orale la plus communément diagnostiquée est la parodontite chronique, maladie inflammatoire d'origine infectieuse (57).

Les maladies parodontales sont des facteurs de risque de cancer (66).

La colonisation des surfaces sous-gingivales par des micro-organismes (essentiellement anaérobies) entraîne un relargage local et systémique de cytokines pro-inflammatoires, responsables d'une destruction tissulaire.

Il apparaît donc important de distinguer les individus atteints de pathologies gingivales inflammatoires chroniques de ceux porteurs de lésion précancéreuse ou de carcinome épidermoïde oral.

Chez des individus exempts de pathologie inflammatoire locale ou systémique, le dosage salivaire des interleukines 6 et 8 et du facteur TNFalpha semblent être des marqueurs intéressants pour le dépistage précoce des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale.

Ainsi, face à des taux salivaires augmentés de cytokines inflammatoires, la réalisation d'un examen clinique dentaire et parodontal associé à un examen radiographique permettraient d'exclure toute inflammation locale et justifier la réalisation d'examens complémentaires (57).

Dans un contexte de maladie parodontale, le dosage salivaire de cytokines s'avère moins précis (risque de faux positifs).

Néanmoins, les concentrations salivaires d'interleukines 6 et 8 sont nettement augmentées chez les individus atteints de carcinome épidermoïde de la cavité orale (57)(67).

Il semble alors possible de déterminer une valeur-seuil au-delà de laquelle les pathologies parodontales seraient potentiellement associées au cancer oral.

2.7. Le microbiome oral

Le terme *microbiome* désigne l'ensemble des micro-organismes du corps humain (67).

Le microbiome oral est le 2ème en terme de complexité, après le microbiome intestinal.

Il contient plus de 700 espèces procaryotes (bactéries, virus, champignons) vivant en symbiose avec le système immunitaire de l'hôte.

Seuls 54% des espèces la flore orale ont pu être officiellement étudiées et classifiées (67).

Un déséquilibre dans le microbiome oral (dysbiose) peut-être à l'origine du développement de pathologies de la cavité orale (pathologies carieuses et parodontales, cancer)(68).

Il est admis que le microbiome oral joue un rôle dans l'installation du carcinome épidermoïde oral, par les actions directe des carcinogènes et indirecte de l'effet inflammatoire (69).

2.7.1. La flore orale chez le sujet sain

Chez un individu en bonne santé, le microbiome oral est constitué d'une flore commensale, résidente, et d'une flore transitoire, contenant des micro-organismes potentiellement pathogènes.

Cette communauté complexe répond à des conditions physico-chimiques spécifiques (température, pH, taux d'oxygène).

Au cours de la vie, la flore orale se modifie :

- Cavité orale stérile à la naissance, rapidement colonisée.
- Colonisation par de nouvelles bactéries au cours de l'éruption dentaire (bactéries aérobies au niveau des surfaces amélaire et anaérobies au niveau gingival).
- À la puberté, sous l'influence hormonale, il y a un renouvellement de la flore orale qui marque la transition vers la flore adulte.

La flore résidente adulte est stable, en harmonie avec l'environnement local. On distingue la flore parodonto-pathogène de la flore cariogène.

Elle participe à la défense de l'hôte contre les micro-organismes pathogènes endogènes ou exogènes.

Des modifications alimentaires, hormonales ou d'hygiène bucco-dentaire sont susceptibles de rompre cet équilibre et de favoriser le développement de pathologies locales ou systémiques (70).

2.7.2. Dans le cancer oral

Lorsque l'équilibre est rompu au sein de la flore orale, les micro-organismes pathogènes produisent des endotoxines, responsables d'une inflammation locale. Un environnement inflammatoire favorise les altérations de l'ADN des cellules épithéliales (71).

Au cours du développement du carcinome épidermoïde oral, la flore orale est modifiée. On y retrouve en abondance certaines bactéries aérobies ou anaérobies, caractéristiques de la flore parodonto-pathogène (à distinguer de la flore cariogène) (68)(72).

Ceci confirme l'association entre les maladies parodontales, en particulier les parodontites chroniques, et les cancers de la cavité orale (figure 12).

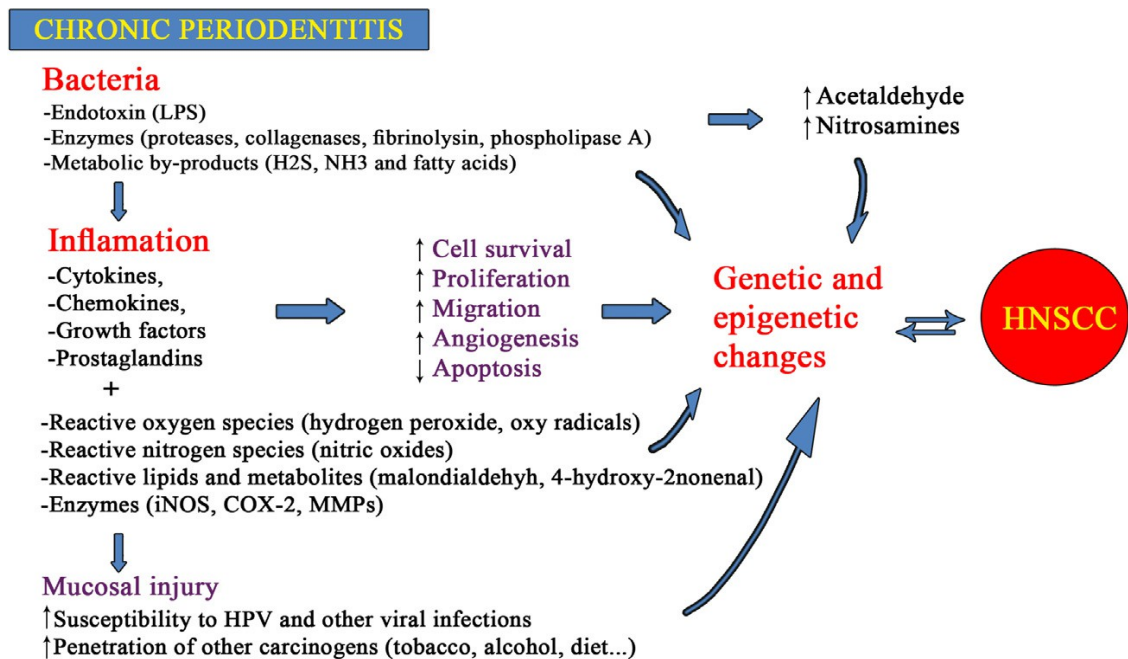


Figure 12 : Association entre les pathologies parodontales chroniques et les cancers des voies aéro-digestives supérieures (68)

La salive est un moyen d'étude fiable des modifications du microbiome oral.

Ainsi, dans la salive d'individus atteints de carcinome épidermoïde oral, *Capnocytophaga gingivalis*, *prevotella melaninogenica* et *streptococcus mitis* sont des bactéries dont l'expression est considérablement augmentée (73).

Lors de la progression du cancer, chaque stade clinique est caractérisé par une flore orale spécifique.

Ainsi, la composition de la communauté bactérienne change de façon dynamique avec l'évolution tumorale (71)(74).

Le développement du carcinome épidermoïde oral est associé à une prolifération des bactéries parodonto-pathogènes au sein de la cavité orale. Il apparaît alors justifié de mettre en place un suivi particulier pour les patients porteurs de pathologies parodontales chroniques.

3. DISCUSSION

Dans la lutte contre les cancers des voies aérodigestives supérieures, la mise en évidence d'un ou plusieurs marqueurs tumoraux précoces et spécifiques permettrait leur dépistage à des stades non invasifs.

Un intérêt particulier est porté aux biopsies liquides, notamment à la salive, qui est en contact direct avec d'éventuelles lésions cancéreuses de la cavité orale.

Certains biomarqueurs y seraient précocement décelables.

À ce jour, les études ont été réalisées sur des patients porteurs de lésions à risque potentiel de transformation maligne. Par définition, ces lésions peuvent tout à fait conserver un caractère bénin.

Chez des sujets présentant une lésion à risque de la cavité orale, la détermination d'une valeur-seuil - pour le biomarqueur étudié – permettrait de distinguer les lésions à faible risque de dégénérescence des lésions précancéreuses.

La prise en charge en serait facilitée (arrêt de l'exposition à l'agent cancérigène associé à une surveillance renforcée).

De la même façon, chez des sujets à risque (intoxication alcoolo-tabagique) sans lésion orale, la connaissance d'une valeur-seuil pour un biomarqueur donné permettrait de mettre en avant les patients pour lesquels le processus cancéreux est initié, et mettre en place une prise en charge précoce.

Pour les sujets à risque, leurs antécédents doivent être connus.

En effet, de nombreux paramètres peuvent modifier les concentrations salivaires des marqueurs étudiés :

- Prise de médicaments
- Maladies systémiques
- Habitudes de vie et d'hygiène orale.

On observe également des variations de la composition salivaire en fonction des zones géographiques.

Certaines études réalisées en Asie ne seraient pas nécessairement valables dans d'autres régions du monde, ce qui complique la quête d'un biomarqueur idéal spécifique aux cancers des VADS.

Ainsi, les études réalisées à ce jour ne permettent pas de mettre en évidence un unique biomarqueur, qui serait spécifique aux cancers des voies aérodigestives supérieures ou de la cavité orale.

C'est l'étude combinée de plusieurs marqueurs tumoraux qui permettrait de poser l'hypothèse de carcinome épidermoïde et justifier la réalisation d'examens complémentaires. Bien que 90% des cancers des VADS soient des carcinomes épidermoïdes, il serait intéressant de déterminer si les marqueurs évoqués peuvent être appliqués aux autres formes de ces cancers (adénocarcinomes, carcinomes indifférenciés, lymphomes).

Quant aux techniques de prélèvement salivaire, la standardisation des protocoles apparaît nécessaire afin que ces tests soient reproductibles et les résultats non biaisés.

Une modification de la composition salivaire a pu être observée chez des sujets atteints de cancers de la prostate, du sein, ou du poumon. Cela renforce ainsi le besoin de mettre en avant un marqueur tumoral spécifique aux cancers des voies aérodigestives supérieures.

Néanmoins, une tumeur de la cavité orale est en immersion constante dans la salive. De nombreux composants issus de la masse tumorale y sont relargués.

De par cette promiscuité, la réalisation d'un prélèvement salivaire apparaît alors particulièrement appropriée pour la recherche de marqueurs précoces.

Enfin, le prélèvement salivaire présente des avantages majeurs en terme de santé publique :

- Réduction des dépenses de santé
- Méthode non invasive, facilité de prélèvement.

CONCLUSION

Les cancers de la cavité orale, et, plus globalement, des voies aérodigestives supérieures, figurent parmi les cancers les plus mortels chez l'homme.

La connaissance des principaux facteurs de risque, le tabac et l'alcool, facilite la mise en œuvre de mesures préventives.

Néanmoins, ces cancers sont généralement diagnostiqués à des stades avancés, nécessitant une prise en charge lourde et invasive.

L'émergence de nouvelles méthodes d'exploration du génome humain a permis de mettre en avant les avantages des «biopsies liquides» dans le dépistage des cancers oraux.

La salive, en contact permanent avec les cellules tumorales qui se développent au sein de la cavité orale, apparaît comme un milieu approprié pour la recherche de marqueurs précoces de ces cancers.

Les études se multiplient ces dernières années, afin de mettre en évidence le marqueur idéal qui serait spécifique aux cancers de la cavité orale.

Ainsi, la réalisation d'un prélèvement salivaire – avec un protocole standardisé - chez des individus à risque (patient alcoolo-tabagique et/ou atteint de parodontite chronique), permettrait un diagnostic des cancers oraux à un stade débutant, facilitant la prise en charge de ces patients.

Le prélèvement salivaire s'avère également prometteur pour le suivi post-thérapeutique des patients, puisque l'analyse de certains marqueurs salivaires pourraient indiquer une rechute ou l'apparition de métastases.

Nul doute que d'ici quelques années, un test salivaire fera partie de l'arsenal mis à disposition du corps médical dans le cadre du dépistage du cancer oral.

En particulier le chirurgien-dentiste, qui joue un rôle prépondérant dans la détection des lésions de la cavité orale et, a fortiori, des lésions cancéreuses, pourrait réaliser ce test chez les patients à risque.

Cela renforcera son rôle d'acteur au sein des dispositifs préventifs et de dépistage au service de la population.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Représentation schématique de la MSP (6).

Figure 2 : Représentation schématique des voies aérodigestives supérieures (8).

Figure 3 : Représentation schématique de la cavité orale (9).

Figure 4 : Photographie d'une ulcération d'origine traumatique chronique du plancher buccal liée à un crochet agressif sur la dernière molaire (5).

Figure 5 : Photographie d'une kératose tabagique d'un bord de langue (5).

Figure 6 : Photographie d'une plaque érythroplasique du voile du palais (5).

Figure 7 : Photographie d'une kératose verruqueuse proliférative jugale gauche (5).

Figure 8 : Les mécanismes de la cancérogénèse (10).

Figure 9 : Réponse aux stress génotoxiques par p53 et ses différents gènes cibles (17).

Figure 10 : Ensemble des microARNs impliqués dans le développement du cancer oral (28).

Figure 11 : Structure schématique de la membrane plasmique des cellules eucaryotes (49).

Figure 12 : Association entre les pathologies parodontales chroniques et les cancers des voies aérodigestives supérieures (68).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nunes LAS, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia Medica*. 2015;25(2):177-192
2. Zhang C-Z, Cheng X-Q, Li J-Y, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*. 2016;8(3):133-137.
3. C.Dawes, A.M.L. Pedersen, A. Villa, et al. The functions of human saliva : a review sponsored by the world workshop on oral medicine VI. *Archives of oral biology*. 2015;60(6):863-874.
4. Lousada-Fernandez, F., Rapado-Gonzalez O., Lopez-Cedrun, et al. Liquid biopsy in oral cancer. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1704.
5. Didier Gauzeran. *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*. Editions CdP. 2014.
6. F. de Fraipont. Contribution de la biologie moléculaire pour la recherche et l'évaluation de nouveaux marqueurs pronostiques et/ou diagnostiques en cancérologie. *Annales de biologie clinique*. 2007;65(1):21-26.
7. M. Navazesh. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York academy of sciences*. 1993;694(1):72-77.
8. Service ORL du CHU de Nantes. Nantes ORL. [Http://www.nantesorl.free.fr/](http://www.nantesorl.free.fr/)
9. Société canadienne du cancer. Cancer de la cavité buccale. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/oral/oral-cancer/?region=on>.
10. Jacques Robert. *Bases biologiques de la cancérologie – Signalisation cellulaire et cancer, 2e édition*. Edition Lavoisier. 2017.

11. Merlin J.Louis. *Les biomarqueurs moléculaires en oncologie*. Edition Springer. 2014.
12. Saxena S, Sankhla B, Sundaragiri KS, Bhargava A. *A Review of Salivary Biomarker: A Tool for Early Oral Cancer Diagnosis*. *Advanced Biomedical Research*. 2017;6:90.
13. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Science translational medicine*. 2015;7(293):293ra104.
14. Nonaka T., Wong DTW., et al. Liquid biopsy in head and neck cancer : promises and challenges. *Journal of dental research*. 2018;97(6):701-708.
15. Mewara A., Gadbail AR., Patil S., et al. C-deletion mutation of the p53 gene at exon 4 of codon 63 in the saliva of oral squamous cell carcinoma in central India : a preliminary study. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2010; 1(2):108-113.
16. Agha-Hosseini F., Mirzaii-Dizgah I., Miri-Zarandi N. Unstimulated salivary p53 in patients with oral lichen planus and squamous cell carcinoma. *Acta Medica Iranica*. 2015;57(3):439-443.
17. Stark GR., Taylor WR. Control of the G2/M transition. *Mol Biotechnol*. 2006;32(3):227-48.
18. Sukhija H, Krishnan R, Balachander N, et al. C-deletion in exon 4 codon 63 of p53 gene as a molecular marker for oral squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2015;6(Suppl 1):227-234.
19. Nylander K., Dabelsteen E., Hall PA. The p53 molecule and its prognostic rôle in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Journal of oral pathology and medicine*. 2000;29(9):413-425.
20. Shridhar K, Walia GK, Aggarwal A, et al. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: A critical review. *Oral Oncology*. 2016;53:1-9.

21. Arantes LM., De Carvalho AC., Melendez LE., et al. Validation of methylation markers for diagnosis of oral cavity cancer. *European journal of cancer*. 2015;51(5):632-641.
22. Kaliyaperumal S, Sankarapandian S. Evaluation of p16 hypermethylation in oral submucous fibrosis: A quantitative and comparative analysis in buccal cells and saliva using real-time methylation-specific polymerase chain reaction. *South Asian Journal of Cancer*. 2016;5(2):73-79.
23. Cao J., Zhou J., Gao Y., et al. Methylation of p16 CpG island associated with malignant progression of oral epithelial dysplasia : a prospective cohort study. *Clinical cancer research*. 2009;15(16):5178-5183.
24. Carvalho AL, Henrique R, Jeronimo C, et al. Detection of Promoter Hypermethylation in Salivary Rinses as a Biomarker for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Surveillance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(14):4782-4789.
25. Jayaprakash C., Radhakrishnan R., Ray S., et al. Promoter methylation of MGMT in oral carcinoma : a population-based study and meta-analysis. *Archives of oral biology*. 2017;80:197-208.
26. Manikandan M, Deva Magendhra Rao AK, Arunkumar G, et al. Oral squamous cell carcinoma: microRNA expression profiling and integrative analyses for elucidation of tumorigenesis mechanism. *Molecular Cancer*. 2016;15:28
27. Courthod G., Franco P., Palermo L., et al. The rôle of microRNA in head and neck cancer : current knowledge and perspectives. *Molecules*. 2014;19(5):5704-5716.
28. Irimie AI, Braicu C, Sonea L, et al. A Looking-Glass of Non-Coding RNAs in Oral Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2620.

29. El-Sakka H., Kujan O., Farah CS. Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders : a systematic review. *Oral Oncology*. 2018;77:57-82.
30. Liu CJ., Tsai MM., Hung PS., et al. MiR-31 ablates expression of the HIF regulatory factor FIH to activate the HIF pathway in head and neck carcinoma. *Cancer research*. 2010;70(4):1635-1644.
31. Panta P, Venna VR. Salivary RNA Signatures in Oral Cancer Detection. *Analytical Cellular Pathology*. 2014;2014:450629.
32. Liu CJ., Lin SC., Yang CC., et al. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(2):219-224.
33. Hung KF., Liu CJ., Chiu PC., et al. MicroRNA-31 upregulation predicts increased risk of progression of oral potentially malignant disorder. *Oral oncology*. 2016;53:42-47.
34. Yu EH., Tu HF., Wu CH., et al. MicroRNA-21 promotes perineural invasion and impacts survival in patients with oral carcinoma. *Journal of the chinese medical association*. 2017;80(6):383-388.
35. Mehdipour M., Shahidi M., Manifar M. et al. Diagnostic and pronostic relevance of salivary microRNA-21, -125a, -31 and -200a levels in patients with oral lichen planus – a short report. *Cellular oncology*. 2018;41(3):329-334.
36. Li T., Li L., Li D., et al. MiR-34a inhibits oral cancer progression partially by repression of interleukin-6-receptor. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(2):1364-1373.
37. Shah K., Patel S., Modi B., et al. Using the potential of CD44v/SYNE1/miR-34a axis in salivary fluids of oral cancer patients. *Journal of oral pathology and medicine*. 2018;47(4):345-352.

38. Tiwari A., Shivananda S., Gopinath KS., et al. MicroRNA-125a reduces proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells by targeting estrogen-related receptor alpha : implications for cancer therapeutics. *Journal of biological chemistry*. 2014;289(46):32276-32290.
39. Park NJ., Zhou H., Elashoff D., et al. Salivary microRNA : discovery, characterization and clinical utility for oral cancer detection. *Clinical cancer research*. 2009;15(17):5473-5477.
40. Barak V., Goike H., Panaretakis KW., et al. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clinical biochemistry*. 2004;37(7):529-540.
41. Sheard MA., Vojtesek B., Simickova M., et al. Release of cytokeratin-18 and -19 fragments into the extracellular space during apoptosis. *Journal of cellular biochemistry*. 2002;85(4):670-677.
42. Singh P., Barpande SR., Bhavthankar JD., et al. Serum Cyfra 21-1 levels in oral squamous cell carcinoma patients and its clinicopathologic correlation. *Indian journal of dental research*. 2017;28(2):162-168.
43. Sawant SS., Zingde SM., Vaidya MM. Cytokeratin fragments in the serum : their utility for the management of oral cancer. *Oral oncology*. 2008;44(8):722-732.
44. Malhotra R., Urs AB., Chakravarti A., et al. Correlation of cyfra 21-1 levels in saliva and serum with CK19 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma. *Tumor biology*. 2016;37(7):9263-9271.
45. Zhong LP., Zhang CP., Zheng JW., et al. Increased cyfra 21-1 concentration in saliva from primary oral squamous cell carcinoma patients. *Archives of oral biology*. 2007;52(11):1079-1087.

46. Rajkumar K., Ramya R., Nandhini G., et al. Salivary and serum level of CYFRA 21-1 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma. *Oral diseases*. 2015;21(1):90-96.
47. Jacob TV., Ramesh M., Murali S., et al. A non-invasive study to estimate and compare salivary sialic acid levels as tumor marker in patients with pre-cancer and oral cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016;12(2):634-639.
48. Bronikowska I., Swietochowska E., Oleksiak M., et al. Sialic acids in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Postepy hig med Dosw*. 2016;70:1300-1308.
49. Meyer A., Deiana J., Bernard A. Cours de microbiologie générale, collection biosciences et techniques 2ème édition. Editions DOIN. 2004
50. Lundblad A. Gunnar Blix and his discovery of sialic acids. Fascinating molecules in glycobiology. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2015;120(2):104-112.
51. Schauer R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Current opinion in structural biology*. 2009;19(5):507-514.
52. Bull C., Den Brok MH., Adema GJ. Sweet escape : sialic acids in tumor immune evasion. *Biochimica et biophysica acta (BBA) – Reviews on cancer*. 2014;1846(1):238-246.
53. Vajaria BN., Patel KR., Begum R., et al. Evaluation of serum and salivary total sialic acid and α -L-fucosidase in patients with oral precancerous conditions and oral cancer. *Oral surgery oral oral medicine oral pathology oral radiology*. 2013;115(6):764-771.
54. Chaudhari V., Pradeep GL., Prakash N., et al. Estimation of salivary sialic acid in oral premalignancy and oral squamous cell carcinoma. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2016;7(4):451-456.
55. Feller L., Altini M., Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer. *Oral oncology*. 2013;49(9):887-892.

56. St John MA., Li Y., Zhou X., et al. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch otolaryngol head neck surg.* 2004;130(8):929-935.
57. Ozçaka O., Epstein JB., Guneri P. Inflammation in the assessment of salivary cytokines in oral squamous cell carcinoma diagnosis. *Oral oncology.* 2017;71:96-98.
58. Osman TA., Costea DE., Johannessen AC. The use of salivary cytokines as a screening tool for oral squamous cell carcinoma : a review of the litterature. *Journal of oral and maxillofacial pathology.* 2012;16(2):256-261.
59. Kishimoto T. IL-6 : From its discovery to clinical applications. *International immunology.* 2010;22(5):347-352.
60. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8(Suppl 2):S3.
61. Dineshkumar T., Ashwini BK., Rameshkumar A., et al. Salivary and Serum Interleukin-6 Levels in Oral Premalignant Disorders and Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Value and Clinicopathologic Correlations. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP.* 2016;17(11):4899-4906.
62. Sahibzada HA, Khurshid Z, Sannam Khan R, et al. Salivary IL-8, IL-6 and TNF- α as Potential Diagnostic Biomarkers for Oral Cancer. *Diagnostics.* 2017;7(2):21.
63. Kaur J, Jacobs R. Proinflammatory cytokine levels in oral lichen planus, oral leukoplakia, and oral submucous fibrosis. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2015;41(4):171-175.
64. Juretic M., Cerovic R., Belusic-Gobic M., et al. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with oral premalignant and malignant lesions. *Folia biologica.* 2013;59(2):99-102.

65. Brailo V, Vucicevic-Boras V, Lukac J, et al. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17(1):e10-e15.
66. Krüger M, Hansen T, Kasaj A, Moergel M. The Correlation between Chronic Periodontitis and Oral Cancer. *Case Reports in Dentistry*. 2013;2013:262410.
67. Zhao H., Chu M., Huang Z., et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Scientific Reports*. 2017;7:11773.
68. Gholizadeh P., Eslami H., Yousefi M., et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomedicine and pharmacotherapy*. 2016;84:552-558.
69. Yang SF., Huang HD., Fan WL., et al. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral oncology*. 2018;77:1-8.
70. Samaranayake L., Matsubara VH. Normal oral flora and the oral ecosystem. *Dental clinics of north America*. 2017;61-2:199-215.
71. Lee W-H., Chen H-M., Yang S-F., et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Scientific Reports*. 2017;7:16540.
72. Zhao H., Chu M., Huang Z., et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Scientific Reports*. 2017;7:11773.
73. Mager D., Haffajee A., Devlin P., et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: A descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *Journal of Translational Medicine*. 2005;3:27.
74. Yang C-Y, Yeh Y-M, Yu H-Y, et al. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:862.

75. Hu X., Zhang Q., Hua H., Chen F. Changes in the salivary microbiota of oral leukoplasia and oral cancer. *Oral oncology*. 2016;56:6-8.

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille 2 : Année 2018 – N°:

Le prélèvement salivaire : Un outil de dépistage des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures ?

HENNEVIN Florence

p.70 : ill. 12 ; ref. 75.

Domaines : CHIRURGIE ORALE

Mots clés Rameau: Prélèvements (diagnostic), diagnostic biologique, voies aérodigestives supérieures – cancer.

Mots clés FmeSH: Carcinome épidermoïde, prélèvement biologique.

Mot(s) clé(s) libre(s): Prélèvement salivaire

Résumé de la thèse :

Les cancers des voies aérodigestives supérieures figurent parmi les cancers les plus mortels chez l'Homme.

La faute à un diagnostic tardif, qui implique une prise en charge thérapeutique invasive et coûteuse.

Le chirurgien-dentiste, de par son activité, joue un rôle évident dans la détection des lésions buccales. Mais, aux stades précoces, l'évolution asymptomatique des cancers rend difficile leur diagnostic.

Le prélèvement salivaire apparaît de plus en plus comme un outil de dépistage fiable. Des variations qualitatives et/ou quantitatives des composants de la salive seraient décelables à des stades cliniquement asymptomatiques.

Alors, sur un terrain à risque et en présence d'un marqueur tumoral discriminant, le prélèvement salivaire participera-t-il dans quelques années au dépistage des cancers des voies aérodigestives supérieures?

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Jérôme ROOSE

