UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2021 N° 9

# THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 21 janvier 2021

par

BENSIMON Arié

Né le 29 novembre 1994 à STRASBOURG

# LE DIAGNOSTIC DU CARCINOME EPIDERMOÏDE ORAL PAR TEST SALIVAIRE

Président : Professeur CLAUSS François
Assesseurs : Docteur BOUKARI Abdessamad
Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur PEREZ Cyril

# FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

**Doyen : Professeur Corinne TADDEI-GROSS**

**Doyens honoraires : Professeur Robert FRANK**
**Professeur Maurice LEIZE**
**Professeur Youssef HAIKEL**

**Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM**

**Responsable des Services Administratifs : Mme Françoise DITZ-MOUGEL**

## Professeurs des Universités

| | |
|---|---|
| **Vincent BALL** | Ingénieurie Chimique, Energétique - Génie des Procédés |
| **Agnès BLOCH-ZUPAN** | Sciences Biologiques |
| **François CLAUSS** | Odontologie Pédiatrique |
| **Jean-Luc DAVIDEAU** | Parodontologie |
| **Youssef HAÏKEL** | Odontologie Conservatrice - Endodontie |
| **Olivier HUCK** | Parodontologie |
| **Marie-Cécile MANIERE** | Odontologie Pédiatrique |
| **Florent MEYER** | Sciences Biologiques |
| **Maryline MINOUX** | Odontologie Conservatrice - Endodontie |
| **Anne-Marie MUSSET** | Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale |
| **Corinne TADDEI-GROSS** | Prothèses |
| **Béatrice WALTER** | Prothèses |
| **Matthieu SCHMITTBUHL** *Délégation (Juin 2024)* | Sciences Anatomiques et Physiologiques,Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie |

## Maîtres de Conférences

| | |
|---|---|
| **Youri ARNTZ** | Biophysique moléculaire |
| **Sophie BAHI-GROSS** | Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation |
| **Yves BOLENDER** | Orthopédie Dento-Faciale |
| **Fabien BORNERT** | Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation |
| **Abdessamad BOUKARI** | Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation |
| **Claire EHLINGER** | Odontologie Conservatrice - Endodontie |
| **Olivier ETIENNE** | Prothèses |
| **Florence FIORETTI** | Odontologie Conservatrice - Endodontie |
| **Catherine-Isabelle GROS** | Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie |
| **Sophie JUNG** | Sciences Biologiques |
| **Nadia LADHARI** *Disponibilité (Nov. 2020)* | Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique |
| **Davide MANCINO** | Odontologie Conservatrice - Endodontie |
| **Damien OFFNER** | Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale |
| **Catherine PETIT** | Parodontologie |
| **François REITZER** | Odontologie Conservatrice - Endodontie |
| **Martine SOELL** | Parodontologie |
| **Marion STRUB** | Odontologie Pédiatrique |
| **Xavier VAN BELLINGHEN** | Prothèses |
| **Delphine WAGNER** *Délégation (Août 2021)* | Orthopédie Dento-Faciale |
| **Etienne WALTMANN** | Prothèses |

## Equipes de Recherche

| | |
|---|---|
| **Nadia JESSEL** | INSERM / Directeur de Recherche/Directrice d'UMR |
| **Philippe LAVALLE** | INSERM / Directeur de Recherche |
| **Pierre SCHAAF** | UNISTRA / Professeur des Universités / Directeur d'UMR |
| **Bernard SENGER** | INSERM / Directeur de Recherche |

# Remerciements

**A Monsieur le Professeur François CLAUSS,**
Président du jury

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Veuillez trouver, par la réalisation de ce travail, l'expression de ma plus haute considération et de mon profond respect. Je garde en mémoire des actes exemplaires au service de pédodontie dont je m'inspire au jour le jour dans ma pratique. Je souhaite également vous adresser mes remerciements pour votre temps dévoué à l'enseignement tant sur le plan théorique que clinique.

**A Madame la Docteur Sophie BAHI-GROSS,**
Directrice de thèse

Je vous remercie d'avoir si rapidement accepté de diriger mon travail de thèse malgré les nombreux travaux que vous supervisiez déjà. Merci pour toutes ces années d'apprentissages cliniques et théoriques tout au long de mon cursus. Je n'oublierai jamais votre parfaite gestion des cas chirurgicaux tant sur le plan technique qu'humain. Vos enseignements d'excellence resteront gravés, et impacteront ma pratique pendant de nombreuses années. Je vous remercie chaleureusement de la confiance et de la sympathie que vous m'avez accordée pour mener à bien cette thèse.

**A Monsieur le Docteur Abdessamad BOUKARI,**
Membre du jury

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et pour votre temps passé en cours, en clinique ou en travaux pratiques à nous transmettre vos connaissances en chirurgie, et particulièrement en implantologie. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements durant mon cursus universitaire.

**A Monsieur le Docteur Cyril PEREZ,**
Membre du jury

Merci à toi d'avoir si gentiment accepté de faire partie de ce jury. Tu étais présent tout au long de mon cursus clinique, tant à la maison qu'aux services. Je te souhaite tout le meilleur pour ta vie personnelle et professionnelle à Strasbourg ou ailleurs. En espérant partager avec toi davantage d'expériences professionnelles à l'avenir.

**A Maman**, toi qui as tout donné pour nous faire réussir, qui m'as accompagné depuis tout petit dans toutes les étapes de ma vie. Tu peux être fière, ce diplôme est l'un des nombreux fruits de ton dévouement. J'espère pouvoir être présent à tes côtés encore de nombreuses années, pour essayer de te rendre tout l'amour que tu m'as donné jusqu'à maintenant.

**A Papa**, toi qui m'as baigné dans le milieu médical dès ma naissance ; seringues, aiguilles, tubes de prélèvements, mais aussi patience et dévouement envers tes patients m'ont sans aucun doute conditionné à faire partie du corps médical. Tu es pour moi un exemple de rigueur, de modestie et d'implication au travail dont je m'inspirerai tout au long de ma carrière (ces derniers mois en sont les parfaits exemples).
Merci de m'avoir permis d'arriver jusque-là et d'avoir alimenté mon apprentissage tout au long de mon parcours.

Papa, Maman, une nouvelle vie vous attends prochainement, vous pouvez l'amorcer avec sérénité et profiter pleinement des longues années à venir.
Merci à tous les deux pour l'éducation et les valeurs exemplaires que vous m'avez inculquées, je vous en suis éternellement reconnaissant.

**A Céline**, ma femme avec qui je partage tout depuis mon plus jeune âge, tu m'as toujours soutenu, de proche comme de loin, depuis le bac jusqu'au diplôme. Strasbourg, Lille, Nice, Tel-Aviv, Boston, New-York, Londres, toutes ces expériences qui ont fait de nous un couple merveilleux. Merci d'avoir toujours cru en moi depuis nos débuts. Sans toi, rien de tout ça n'aurait été possible, Merci.
Je nous souhaite une vie pleine de bonheur, parsemée de voyages et de surprises en tout genre. Un long chemin de vie nous attend et j'ai déjà hâte de savoir ce qu'il nous réserve.
Je t'aime.

**A mon frère Yoël**, j'ai suivi tes traces quelques années après toi en PACES, ta rigueur et ta force de travail dont je me suis inspiré m'ont permis de réussir pendant toutes ces années. Je te souhaite beaucoup de réussite pour ta carrière qui commence enfin et beaucoup de bonheur entouré de ta merveilleuse famille, Ève, Élya, Ariel et ... ? je vous aime tous.
Merci

**A mon frère Nathan**, merci d'enrichir mes connaissances talmudiques régulièrement, j'espère en apprendre encore davantage à l'avenir. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à toi et ta petite colonie. En espérant vous revoir tous très vite.

**A mes grands-parents Papi Simon et Mami Raymonde**, merci de votre soutien permanent depuis mon plus jeune âge. Vous êtes pour moi un modèle de vie exemplaire, un couple parfait et des grands parents en or. Je vous souhaite encore un peu de courage pour surmonter la fin de cette crise sanitaire pour vous revoir au plus vite. Je vous aime.

**Une pensée à Mami Rachel** qui me regarde de là-haut, te perdre pendant ma première année a été une étape difficile pour moi. Mais tu m'as permis de redoubler de courage et d'efforts pour réussir, Merci.

**A ma belle-famille**, Larry et Anita, je pense que je n'aurai pas pu choisir un sujet qui vous ressemble davantage. Un test diagnostic en dentisterie… Merci à Anita, ma belle-mère mais aussi une de mes premières employeuses, j'espère avoir été à la hauteur durant cette courte période en tant qu'assistant.
Merci de m'accueillir comme un fils dans votre famille depuis plusieurs années, vous êtes formidables.
Karen Diane et Babou, le petit frère et les sœurs que je n'ai jamais eu, et Big Ben confrère et beau-frère d'exception. Merci à tous de m'entourer au quotidien.

**A Jeremy**, Giotto, mon binôme de toujours. Les mots ne suffiront jamais à décrire tout ce que tu m'as apporté depuis nos débuts en première année. Nos éternelles questions réponses au téléphone, nos séances de travail et de détente et plus encore. J'ai pu témoigner de très près de ta persévérance, de ta rigueur et de ta soif de réussir à tous les niveaux. Tu m'impressionnes encore aujourd'hui par ton endurance et par ta façon d'aborder chaque étape avec prudence et perfectionnisme. Inutile de répéter que je n'aurai pas obtenu ce diplôme sans ta présence pendant ces 6 années. Je te souhaite tout le meilleur pour ta carrière d'orthodontiste qui débute, ainsi qu'un avenir heureux auprès de ta femme et de ta famille. Merci infiniment.

**A Justine**, mon binôme de série. Merci pour tout ce que tu as pu faire pour moi tout au long de notre cursus, fichette, cas cliniques, cours, et plus encore. A tous nos moments inoubliables passés en TP, nos fous rires, nos disputes, nos pauses à répétition. Merci de m'avoir légué un petit peu de ton stress à chaque période de révisions, cela m'a sans aucun doute fait réussir. Ces années à tes cotés resteront à jamais gravées en moi.
Je te souhaite tout le meilleur pour ta vie personnelle et professionnelle, en espérant peut être un jour travailler à nouveau ensemble comme à nos débuts. Merci

**A tout le IHOUD Dentaire**, Ruben, Kevo, Yaniv, Julie. Le parcours n'a pas été simple pour tout le monde mais on a tous fini par s'en sortir. Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble et pour cette belle équipe toujours restée soudée depuis le premier jour en P1.

**A Pierre Alexis**, PAD, le chef. Merci pour tous ces moments de rigolades et pour ton amour pour mes pronostics avant chaque examen. Merci pour tous ces petits bons plans. Ta joie de vivre est un plaisir à partager, continue de croquer la vie à pleines dents comme tu le fais en ce moment. En espérant te revoir vite à Tel-Aviv en Guadeloupe ou à Strasbourg.

Un grand merci **à mon oncle Gad**, pointure de la parodontologie à Strasbourg, j'aurai été comblé de suivre tes traces dans ce domaine. Merci de m'avoir poussé dans la parodontologie. Je te souhaite que du bonheur pour tes années à venir en Israël, que tu sois guide, architecte, réalisateur ou au théâtre, ton travail m'impressionnera toujours.

Merci au **Docteur Charly Grossman et au Docteur Laura Grossman**, oncle et cousine, vous avez été les premiers à m'insérer dans la vie d'un cabinet dentaire grâce à ce stage actif. Merci pour tout ce que j'ai appris à vos côtés. Beaucoup de bonnes choses à tous les deux.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2021 N° 9

# THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 21 janvier 2021

par

BENSIMON Arié

Né le 29 novembre 1994 à STRASBOURG

# LE DIAGNOSTIC DU CARCINOME EPIDERMOÏDE ORAL PAR TEST SALIVAIRE

Président : Professeur CLAUSS François
Assesseurs : Docteur BOUKARI Abdessamad
Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur PEREZ Cyril

# Table des matières

*Partie I : Examen clinique et dermatologique des muqueuses buccales ..... 9*

*1. Examen et palpation des lèvres .....10*

*2. Examen et palpation du plancher buccal .....12*

*3. Examen et palpation de la langue .....13*

*4. Examen des faces internes des joues .....14*

*5. Examen des gencives.....15*

*6. Examen de l'hygiène bucco-dentaire .....16*

*Partie II : Origine et propriétés de la salive.....17*

*1. Anatomie des glandes salivaires.....18*

*a. La glande parotide .....18*

*b. La glande submandibulaire .....19*

*c. La glande sublinguale.....19*

*d. Les glandes salivaires accessoires.....20*

*2. Histologie des glandes salivaires .....20*

*a. Les cellules acineuses séreuses .....20*

*b. Les cellules acineuses muqueuses.....21*

*c. Les canaux intercalaires .....22*

*d. Les canaux striés .....22*

*3. Le débit salivaire .....23*

*4. Les composants de la salive.....24*

*a. Les éléments inorganiques .....24*

*b. Les éléments organiques .....25*

*5. Propriétés physico-chimiques de la salive .....28*

*a. La viscosité.....28*

*b. pH et pouvoir tampon .....28*

*6. Les différents rôles de la salive dans la cavité buccale .....30*

*a. Protection et lubrification des tissus .....30*

*b. Mastication et déglutition .....30*

*c. Digestion .....31*

*d. La perception du goût .....31*

*e. L'élocution .....31*

*7. Facteurs de variations des composants salivaires .....31*

*a. Variations inter-individuelles .....31*

*b. Variations intra-individuelles .....33*

*c. Autres facteurs .....34*

*Partie III : Le carcinome épidermoïde orale .....35*

*1. Épidémiologie du carcinome épidermoïde .....36*

*2. Facteurs de risques .....37*

*a. Le tabac .....37*

*b. L'alcool .....37*

*c. La chique de bétel .....38*

*d. Le virus HPV .....39*

*e. Lésions potentiellement malignes .....39*

*f. Autres facteurs .....40*

*3. Formes cliniques et localisations .....40*

*a. Les lésions précancéreuses .....41*

*b. Les différentes formes cliniques .....47*

*c. Les différentes localisations .....51*

*4. Diagnostic et classification .....52*

*a. La biopsie ..... 52*

*b. La classification TNM ..... 53*

*5. Traitements ..... 55*

*a. La chimiothérapie ..... 55*

*b. Exérèse chirurgicale ..... 55*

*c. Radiothérapie ..... 56*

*Partie IV : Le test salivaire comme piste de diagnostic anticipé ..... 57*

*1. Biomarqueurs salivaires ..... 58*

*a. Définition ..... 58*

*b. Le prélèvement salivaire ..... 60*

*c. Les différents types de biomarqueurs salivaires ..... 62*

*2. Biomarqueur du carcinome épidermoïde oral ..... 64*

*a. Interleukine 8 (IL8 ou CX-CL8) ..... 64*

*b. Autres études ..... 73*

# Tables des illustrations

**Figure 1 Examen du vermillon et des lèvres cutanées ----------10**

**Figure 2 Examen des lèvres et muqueuses superieures ----------11**

**Figure 3 Examen des lèvres et muqueuses inferieures----------11**

**Figure 4 Examen du plancher buccal et du frein lingual ----------12**

**Figure 5 Palpation du plancher buccal----------12**

**Figure 6 Examen des faces laterales de la langue ----------13**

**Figure 7 Examen des faces laterales de la langue ----------13**

**Figure 8 Examen des faces internes de la joue ----------14**

**Figure 9 Examen des faces internes de la joue ----------14**

**Figure 10 Examen des gencives alveolaires ----------15**

**Figure 11 Examen de la voute palatine et du palais mou ----------15**

**Figure 12 Examen bucco-dentaire general ----------16**

**Figure 13 Schéma représentatif des glandes salivaires majeures (2) ----------19**

**Figure 14 Schéma d'une cellule séreuse sécrétrice.----------21**

**Figure 15 Schéma d'une cellule acineuse sécrétrice ----------21**

**Figure 16 Schéma d'une glande salivaire. ----------22**

**Figure 17 Participation relative des glandes salivaires majeures au débit salivaire (7) ------23**

**Figure 18 Variation du pH en fonction du temps lors d'une attaqua acide (12)----------29**

**Figure 19 Liste des médicaments responsables d'une diminution du débit salivaire (17) 32**

**Figure 20 Évolutions des concentrations salivaires avec l'age (18) ----------34**

**Figure 21 Photographie de chique de bétel vendu en Asie (26) ----------38**

**Figure 22 Leucoplasie légère sur la face ventrale de la langue (29)----------41**

**Figure 23 Leucoplasie homogène (29) ----------42**

**Figure 24 Leucoplasie granulaire----------42**

**Figure 25 Leucoplasie verruqueuse(29) ----------43**

**Figure 26 Leucoplasie verruqueuse proliférative (29)----------43**

**Figure 27 Erythroplasie au niveau du palais posterieur (32) ----------44**

**Figure 28 Photographie d'une Erythroplasie sur le plancher buccale (29)----------44**

**Figure 29 Erythroleucoplasie localisée sur la langue (29) ----------45**

**Figure 30 Stomatites nicotiniques sur la palais dur (29)----------45**

**Figure 31 Fibrose buccale sous muqueuse au niveau du palais mou (29)----------46**
**Figure 32 Chéilite actinique (29) ----------46**
**Figure 33 Chéilite actinique (33) ----------46**
**Figure 34 Carcinome lingual exophytique (34) ----------47**
**Figure 35 Ulcération carcinomateuse plane (34) ----------48**
**Figure 36 Ulcération de forme fissuraire (34)----------48**
**Figure 37 Ulcération ulcero-infiltrante (endophytique) (34) ----------49**
**Figure 38 Carcinome épidermoïde oral exophytique ulcéré (29)----------49**
**Figure 39 Carcinome épiermoide sur le plancher buccal(35) ----------50**
**Figure 40 Carcinome épidermoide sur la gencive. (35) ----------50**
**Figure 41 Carcinome épidermoide sur la face laterale de la langue (35)----------50**
**Figure 42 Carcinome épidermoide sur la muqueuse buccal (35) ----------50**
**Figure 43 Carcinome épidermoide sur la lèvre inferieure (vermillon) (35) ----------51**
**Figure 44 Résultats des analyses de l'étude de Santos et al (24)----------51**
**Figure 45 Taux de survie à 5 ans selon la localisation de la tumeur ----------52**
**Figure 46 Biopsie partielle d'une leucoplasie au niveau de la langue----------53**
**Figure 47 Constituants salivaires selon Zhang et all (43) ----------59**
**Figure 48 Appareil de Carlson en place (47)----------61**
**Figure 49 Photographie d'un appareil de Carlson (45). ----------61**
**Figure 50 Classification clinique et histologique des groupes d'études----------67**
**Figure 51 Graphique des taux d'IL8 dans la sérum ----------68**
**Figure 52 Graphique des taux d'IL8 dans la salive----------68**
**Figure 53 Courbe ROC Spécificité/Sensibilité ----------69**
**Figure 54 Taux d'IL8 salivaire en fonction du gradient histologique ----------70**
**Figure 55 Taux d'IL8 dans le sérum en fonction du gradient histologique----------70**
**Figure 56 Taux d'IL8 du sérum pour le groupe LMP et TNM 1 ----------70**
**Figure 57 Taux d'IL8 salivaire pour le groupe LMP et TNM 1 ----------70**
**Figure 58 Taux d'IL8 du serum en fonction du stade clinique du carcinome ----------71**

# INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde est un des cancers les plus répandus avec 354 864 nouveaux cas diagnostiqués en 2018. Le tabac, l'alcool, les mauvais régimes alimentaires, les infections persistantes au papillomavirus humain (HPV) sont actuellement considérées comme les facteurs de risques les plus importants. Les hommes, de 50 à 60 ans, sont majoritairement touchés et le taux moyen de survie globale à 5 ans reste un des plus faibles de tous les cancers (50%). Or, malgré les progrès réalisés en chirurgie, radiothérapie et en chimiothérapie, les chances de survie diminuent avec l'avancée du stade de la tumeur et selon le site de la lésion.

Il a été montré qu'une prise en charge appropriée et précoce des lésions précancéreuses et cancéreuses donne de meilleurs résultats et une chance de survie de 75 à 90%, ainsi qu'une augmentation de la qualité de vie avec des traitements moins invasifs et étendus. Le gold standard actuel du diagnostic des lésions orales reste la biopsie. Il s'agit néanmoins d'une méthode invasive, technique, relativement onéreuse, qui est souvent traumatique pour le patient. Face à cela, les techniques de diagnostic pouvant être fiables, précises, à bas coût et non invasives doivent être évaluées.

La salive est en passe d'offrir une autre alternative. Elle est propre à chaque individu mais est également utilisée, grâce aux technologies modernes, afin d'identifier des marqueurs spécifiques de certaines maladies bactériennes, virales ou systémiques, et dans certaines drogues ou hormones. Sa récupération est moins invasive qu'un prélèvement sanguin ou tissulaire, facile et rapide à prélever, transporter, conserver et à traiter. De plus, la salive résulte d'un filtrat du sang et se trouve au plus proche d'éventuelles tumeurs.

Un biomarqueur idéal, seul ou en association, serait une molécule facile à doser, spécifique de la tumeur ou ayant une concentration différente par rapport à la population saine. Il serait stable dans le temps et dans le prélèvement analysé. Il donnerait une indication fiable quant au diagnostic, à la réponse au traitement et au potentiel de survie du patient, donc à son pronostic global, pendant et après le suivi.

Après avoir rappelé les origines et les propriétés de la salive ainsi que les caractéristiques des carcinomes épidermoïdes oraux, nous analyserons la littérature concernant l'utilisation d'un biomarqueur salivaire dans le diagnostic de ce dernier.

# Partie I : Examen clinique et dermatologique des muqueuses buccales

Aujourd'hui, l'ensemble des pathologies buccales sont aisément diagnostiquées à l'examen clinique de routine lorsque la lésion est flagrante, et donc déjà bien différenciée. Lorsque la lésion est proéminente ou gênante pour le patient, il fera lui-même la démarche d'aller consulter un médecin ou un chirurgien-dentiste pour établir un diagnostic.

Cependant de nombreuses lésions peuvent se retrouver au niveau du plancher buccal ou sur d'autres zones à visibilité réduite, et peuvent ne pas alerter le patient. Ainsi le rôle du chirurgien-dentiste est primordial lors des rendez-vous de contrôle annuel ou même lors des suivis prothétiques ou durant les soins. Il se doit de repérer la présence d'une lésion, et de faire la démarche d'adresser à un spécialiste en cas de doute sur son diagnostic. Il est en première ligne face au diagnostic de ces lésions.

Un examen clinique des muqueuses diffère d'un examen bucco-dentaire classique. Lorsque l'anamnèse du patient révèle plusieurs facteurs de risques tumoraux, il est important de s'attarder sur l'examen dermatologique des muqueuses pour déceler toutes anomalies. C'est pourquoi je propose ci-dessous un protocole précis d'analyse clinique des muqueuses, afin de sensibiliser les chirurgiens-dentistes à la recherche de ces lésions. (1)

## 1. Examen et palpation des lèvres

Examen de la partie cutanée des lèvres, puis des muqueuses labiales supérieures et inferieures. (Figure 1 à 3)

*Figure 1 Examen du vermillon et des lèvres cutanées*

*Figure 2 Examen des lèvres et muqueuses superieures*

*Figure 3 Examen des lèvres et muqueuses inferieures*

## 2. Examen et palpation du plancher buccal

On demande au patient de placer la pointe de sa langue au niveau du palais pour analyser visuellement le plancher, puis procéder à une palpation. (Figure 4 et 5)

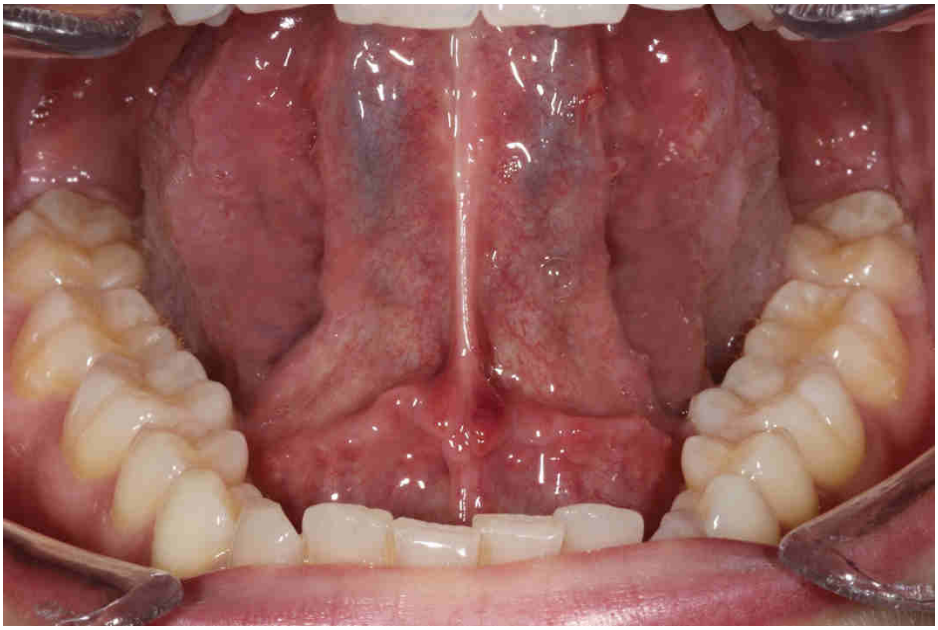


*Figure 4 Examen du plancher buccal et du frein lingual*

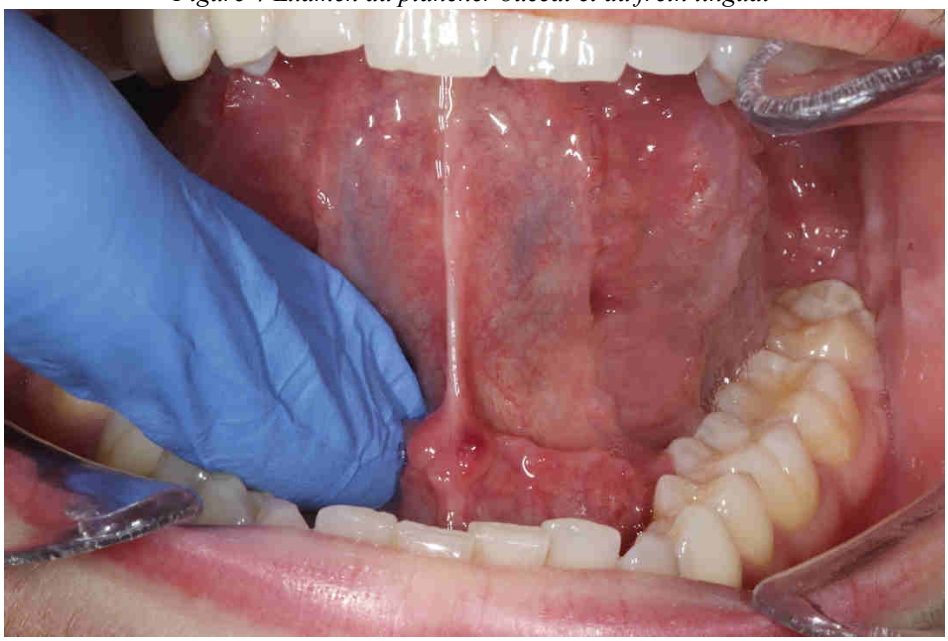


*Figure 5 Palpation du plancher buccal*

## 3. Examen et palpation de la langue

A l'aide d'une compresse, le praticien attrape la langue et réalise une protraction de gauche à droite pour examiner les différentes faces et bords de la langue. (Figure 6 et 7)

*Figure 6 Examen des faces laterales de la langue*

*Figure 7 Examen des faces laterales de la langue*

## 4. Examen des faces internes des joues

Examen simple, réalisé à l'aide du miroir uniquement. On examine la zone de la commissure labiale jusqu'à la commissure intermaxillaire. C'est une zone à risque qui présente souvent des lésions précancéreuses. (Figure 8 et 9)

*Figure 8 Examen des faces internes de la joue*

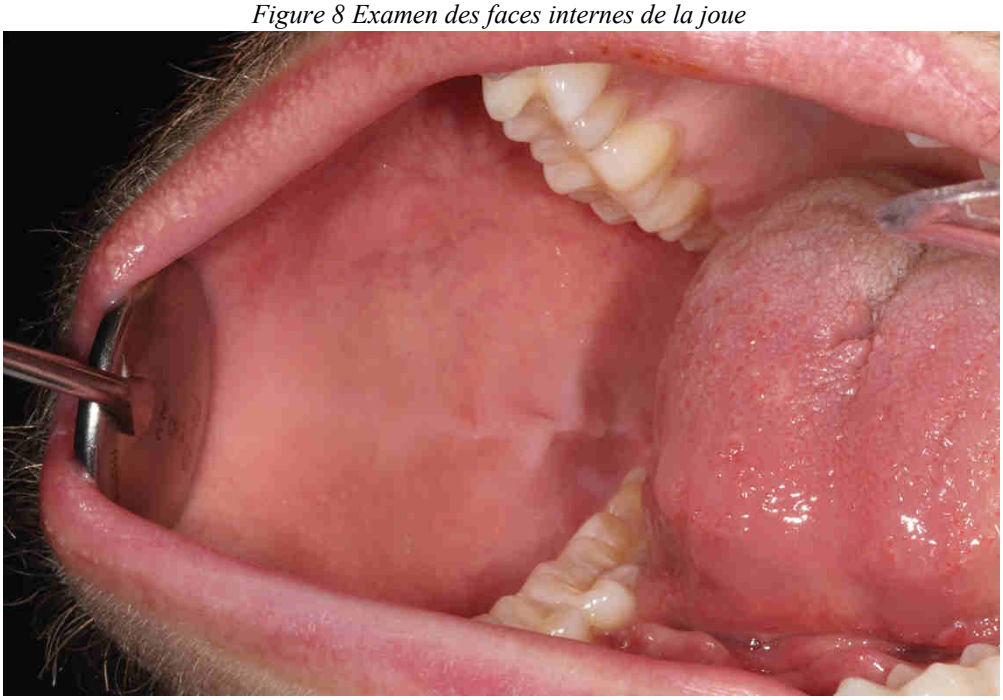


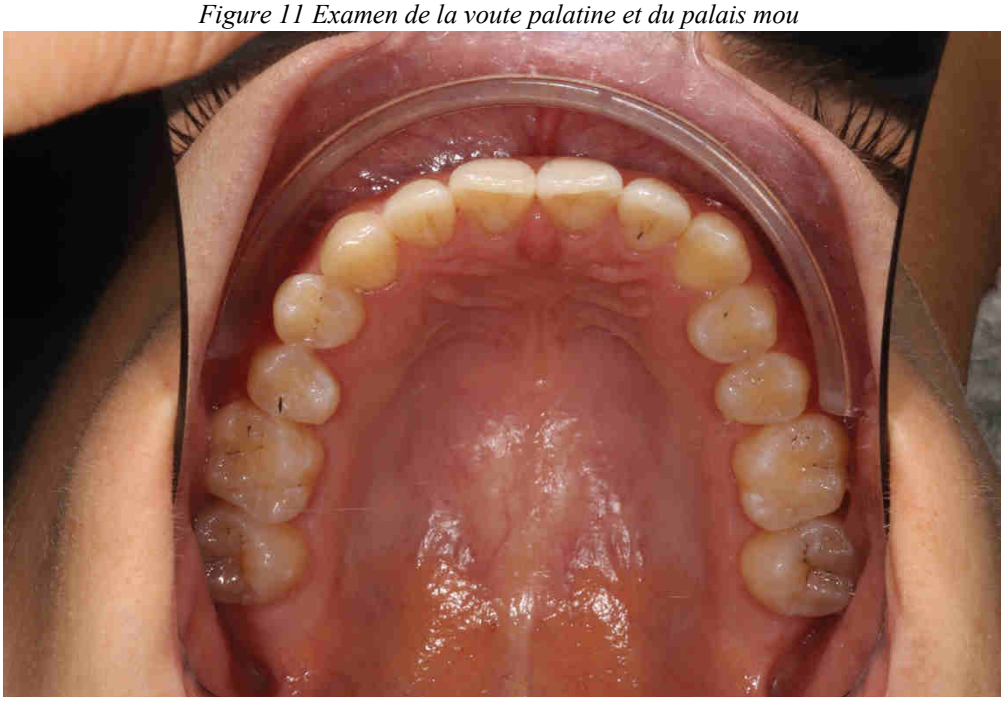
*Figure 9 Examen des faces internes de la joue*

## 5. Examen des gencives

A l'aide du miroir, il est nécessaire d'examiner l'ensemble du tissu gingival des quatre secteurs en palatin, lingual et vestibulaire. (Figure 10 et 11)

*Figure 10 Examen des gencives alveolaires*

*Figure 11 Examen de la voute palatine et du palais mou*



## 6. Examen de l’hygiène bucco-dentaire

Examen dentaire classique. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut être à l’origine d’une lésion cancéreuse. De plus, l’état bucco-dentaire du patient est à prendre en considération lors de la mise en place d’un traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) (Figure12)

*Figure 12  Examen bucco-dentaire general*

# Partie II : Origine et propriétés de la salive

# 1. Anatomie des glandes salivaires

Les glandes salivaires sont répertoriées de plusieurs façons selon la littérature. Une des classifications les plus importantes est basée sur leur taille et leur localisation.
Il existe donc :
Les glandes salivaires majeures ou principales : de taille importante, elles sont paires, symétriques et au nombre de trois : La glande parotide, la glande submandibulaire et la glande sublinguale. (Figure 13)
Les glandes salivaires mineures ou accessoires : de plus petites tailles et réparties dans toute la cavité orale. (2,3)

## a. *La glande parotide*

La glande parotide est localisée dans la partie postérieure de la région superficielle de la face, en arrière du ramus mandibulaire et en avant de l'oreille externe. Elle est comprise dans la loge parotidienne qui est la partie superficielle et principale de l'espace pré-stylien.

La parotide sécrète de la salive au niveau d'acini (acinus), d'où partent des petits canalicules, qui vont se regrouper et former le canal excréteur de la glande parotide, le conduit parotidien ou canal de Sténon. Ce conduit parotidien chemine vers l'avant sur la face superficielle du masséter, puis se dirige vers le dedans et croise la boule de Bichat. Il s'invagine vers le dedans, perfore le muscle buccinateur (= muscle de l'armature de la joue), et s'ouvre dans le vestibule buccal supérieur où il déverse sa salive, à la hauteur de la 2ème molaire supérieure.
La glande parotide est vascularisée par l'artère carotide externe et par la veine jugulaire externe. Elle dispose de nœuds lymphatiques superficiels et profonds et est traversée par le nerf facial. (Figure 13)

## b. *La glande submandibulaire*

Cette glande se dispose dans le plancher buccal au niveau espace supra-hyoïdien latéral, en dessous du muscle mylo-hyoïdien.
Cette glande est entourée dans sa loge de l'artère et de la veine faciale.
Cette glande a également un canal excréteur, le conduit submandibulaire ou canal de Wharton, qui a un rapport principal avec le nerf lingual, qui lui apporte l'innervation sécrétoire. Ce conduit submandibulaire s'ouvre juste en dehors du frein lingual au niveau de la caroncule sublinguale, et déverse sa salive dans le plancher buccal antérieur. (Figure 13)

## c. *La glande sublinguale*

La glande sublinguale est la plus petite des glandes salivaires principales. Elle se situe dans la loge sublinguale qui est au-dessus du muscle mylo-hyoïdien. Elle est composée d'une glande principale ainsi que de nombreuses glandes accessoires qui confluent vers le conduit sublingual ou canal de Bartholin qui lui-même rejoint le canal de Wharton.

Elle est vascularisée par l'artère sublinguale et l'artère submentale et innervée par le nerf lingual. (Figure 13)

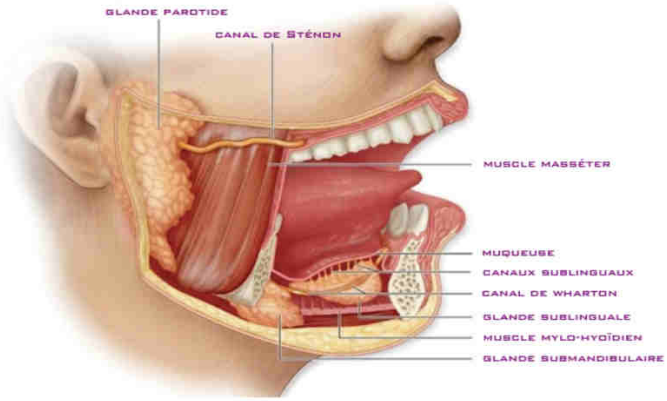



*Figure 13 Schéma représentatif des glandes salivaires majeures (2)*

### d. *Les glandes salivaires accessoires*

Les glandes salivaires mineures ou accessoires sont situées sous les épithéliums de la majeure partie de la cavité orale. Ces glandes sont un regroupement d'unités sécrétrices qui forment des petits canaux excréteurs cheminant vers la cavité buccale.

Il existe entre 600 et 1000 glandes salivaires mineures qui se retrouvent à plusieurs endroits : Des glandes labiales, buccales, linguales, palatines, glossopalatines etc..

## 2. Histologie des glandes salivaires

Les glandes salivaires présentent plusieurs éléments : une unité sécrétrice terminale composée de cellules acineuses muqueuses ou séreuses, et un système canalaire avec des canaux intercalaires et des canaux striés. La salive est donc sécrétée par les cellules acineuses, cheminent par le système canalaire jusqu'aux canaux excréteurs pour arriver dans la cavité buccale. (4) (Figure 16)

### a. *Les cellules acineuses séreuses*

Les cellules séreuses sont de forme pyramidale, elles ont une structure typique d'une cellule sécrétrice. Elles disposent d'un noyau basal, d'un réticulum endoplasmique granulaire (REG), et d'un appareil de Golgi. La portion apicale de la cellule est donc en rapport avec la lumière de l'acinus. (Figure 14)

Le noyau cellulaire commence par envoyer son message par la formation d'un brin d'ARN qui sera traduit par les ribosomes et transformé en protéines. Ces dernières rejoignent le REG puis l'appareil de Golgi où se formera des granules de sécrétions qui se dirigeront au niveau apical de la cellule lors de leurs maturations. Enfin, les membranes des granules fusionneront avec la membrane cytoplasmique (membrane luminale) et leur contenu sera déversé dans la lumière de l'acinus par exocytose.

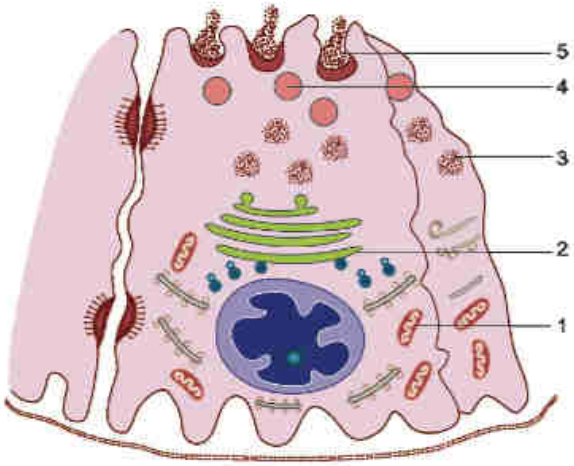



*Figure 14 Schéma d'une cellule séreuse sécrétrice.*
*1- REG. 2-Appareil de Golgi 3- Granules de sécrétion immatures 4-Granules matures. 5- Exocytose (4)*

## b. ***Les cellules acineuses muqueuses***

Ces cellules sont également spécialisées dans la sécrétion de protéines salivaires, mais leurs structures diffèrent légèrement des cellules séreuses.

Le noyau cellulaire ainsi que le réticulum endoplasmique se retrouvent compressés au niveau basal de la cellule à cause d'une quantité importante de sécrétion au niveau apical. (Figure 15)

Le mécanisme de sécrétion est semblable à celui de la cellule séreuse cependant le contenu sécrété par les cellules muqueuses est pauvre en enzyme mais riche en acide sialique et en sucre. Ainsi les cellules acineuses sécrétrices produisent une salive appelée salive primaire qui est ensuite conduite vers les canaux intercalaires et striés.

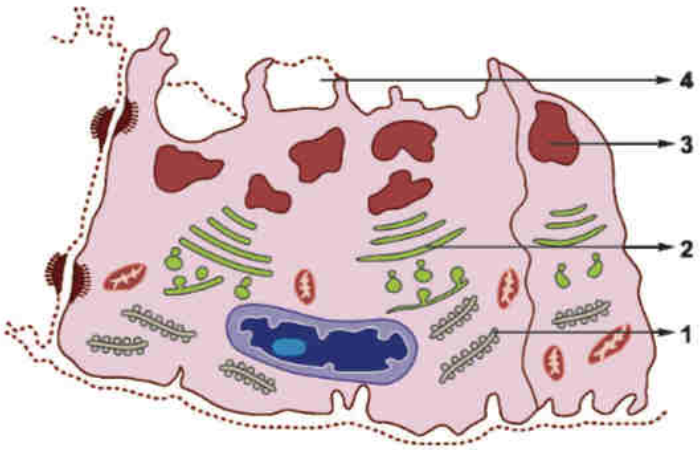



*Figure 15 Schéma d'une cellule acineuse sécrétrice*
*1-REG 2- Appareil de Golgi 3-Formation de granules de sécrétions 4-Exocytose (4)*

## c. *Les canaux intercalaires*

Les canaux intercalaires se trouvent entre les cellules sécrétrices séreuses ou muqueuses et sont formés par des cellules de tailles inferieures aux cellules acineuses. Ces dernières sont dotées d'un REG et d'un appareil de Golgi moins développé. Ce sont des cellules peu différenciées, qui seront aptes à devenir des cellules acineuses sécrétrices. On retrouve également des granules de secrétions, ce qui suggère que ces cellules participent aussi à la formation de la salive.

La salive primaire va ainsi cheminer à l'intérieur de ces canaux intercalaires pour arriver dans les canaux striés.

## d. *Les canaux striés*

Ces canaux forment la plus grande partie du système canalaire intra lobulaire. Ils sont constitués de larges cellules épithéliales avec un noyau centré, et des striations basales abondantes. Ces striations sont dues à la présence de nombreuses mitochondries actives. En effet, ces cellules réalisent de nombreux échanges comme la réabsorption de Sodium et de Chlore ainsi que la sécrétion de Potassium et Bicarbonate. On retrouve également une sécrétion de protéine tel que la kallicréine. Ainsi, la salive primaire qui était isotonique se transforme après son passage dans les canaux striés en un fluide hypotonique enrichi que l'on appelle la salive secondaire.

*Figure 16 Schéma d'une glande salivaire.*

*A- Acinus séreux ; A'- Acinus séreux en coupe ; C- Acinus muqueux ; C'- Acinus muqueux en coupe ; D- Canaux intercalaires ; D'- Canaux intercalaires en coup ; E- Canaux striés ; E'- Canaux intercalaire en coup ; F- Canaux excreteurs. (4)*

## 3. Le débit salivaire

Il existe deux types de débit salivaire : Le débit salivaire non stimulé et le débit salivaire stimulé.

Le débit salivaire non stimulé correspond à la quantité de salive produite en une minute, (en ml/min) au repos chez une personne éveillée. En moyenne il est mesuré à 0,3 ml/min.

Le débit salivaire stimulé correspond à la quantité de salive produite en une minute lors d'une stimulation par la mastication, des substances pharmacologiques ou des stimulis gustatifs. Il représente 80 à 90% de la quantité de salive produite quotidiennement et on l'estime à 7ml/min. Le rôle de chaque glande dans la sécrétion salivaire varie en fonction de la situation. En cas de non stimulation, la glande submandibulaire produira 69% du débit salivaire, tandis que la glande parotide et la glande sublinguale produiront respectivement 26% et 5%. Lors d'une stimulation salivaire ces calculs s'inversent, c'est la glande parotide qui produira 69% du débit tandis que la glande submandibulaire et la glande sublinguale en produiront respectivement 26% et 5%. (5–8) (Figure 17)

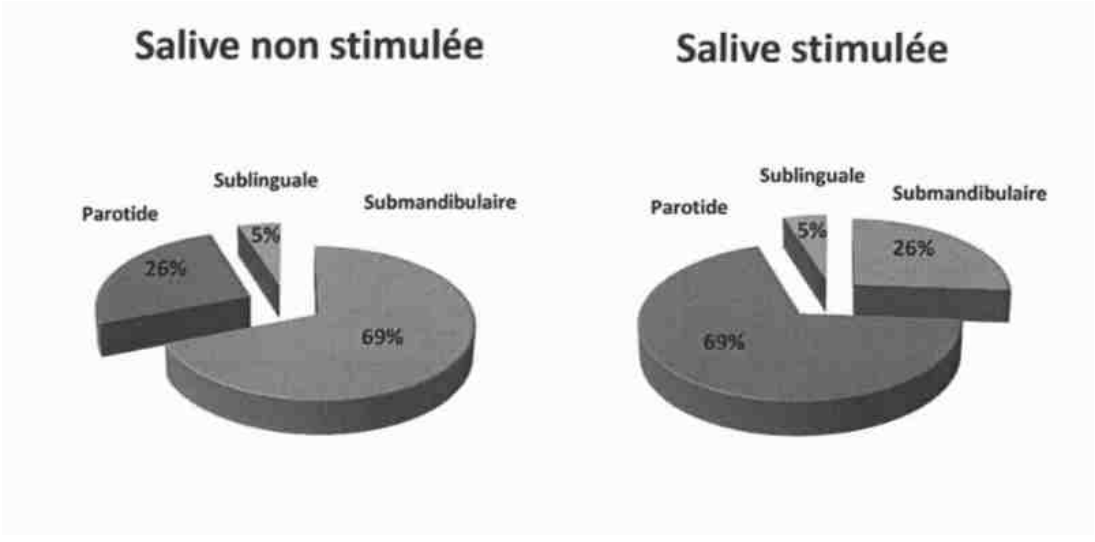



*Figure 17 Participation relative des glandes salivaires majeures au débit salivaire (7)*

# 4. Les composants de la salive

La salive est un mélange principalement composé de matière produite par les glandes salivaires principales et accessoires. Elle contient également des bactéries (constituant la flore bactérienne orale) des cellules desquamées, des déchets alimentaires ainsi que du fluide gingival.

L'eau représente 99% de sa composition, le reste se divise en éléments inorganiques et organiques (principalement des protéines). (9–11)

## a. *Les éléments inorganiques*

- Les ions Bicarbonate ($HCO_3^-$) et les ions Hydrogène ($H^+$)

Les ions bicarbonates et Hydrogène sont des composés importants de la salive car ils participent activement au pouvoir tampon de la salive (le PH) et donc à la protection des dents. Ce sont principalement les cellules des canaux qui sont responsables de la production de ces bicarbonates.

- Les Ions Sodium, Chlorures et Potassium ($Na^+$, $Cl^-$ , $K^+$)

La régulation de ces ions, effectuée principalement par les cellules des conduits, permettra la perception du goût salé. En effet, la salive produite par les acini est en premier lieu isotonique. Tout au long de son chemin, les cellules des canaux striés vont absorber le sodium et rendre donc la salive hypotonique. La salive déchargée de son sodium lors de son arrivée dans la cavité buccale, le goût « salé » pourra ainsi être plus facilement perçu.

- Les thiocyanates, l'iode et les nitrates

Ces trois molécules ont toutes une action antibactérienne en présence des peroxydases salivaires. Les nitrates influent également sur la pression sanguine.

- Les ions calcium et phosphate ($Ca^{2+,}$ $PO_4^{3-}$)

Les ions calciums et phosphates sont responsables du maintien de l'intégrité des cristaux d'hydroxyapatite après une attaque acide.

- Autres constituants

Le cuivre, le fer et les fluorures sont des composés que l'on peut retrouver en petites concentrations en fonction des habitudes d'hygiènes et d'alimentations de chacun.

## b. *Les éléments organiques*

- Les enzymes salivaires

- Alpha-amylase salivaire : Représente 30% des protéines salivaires, elle est majoritairement secrétée par les cellules de la glande parotide. Elle participe à la destruction de l'amidon alimentaire, puis est détruite par le pH acide de l'estomac.

- Lipase salivaire : Elle est secrétée par les glandes linguales (accessoires) et permet l'hydrolyse des triglycérides avant digestion.

- Lysozyme : Représente 10% des protéines salivaires. Elle a un pouvoir antiseptique et comme son nom l'indique, elle lyse les bactéries à $Gram^+$ ainsi que les germes fongiques.

- Lactoperoxydases : Elles peuvent provenir des glandes salivaires ou du fluide gingival. Elles portent un rôle antiseptique au contact des thiocyanate (molécules retrouvées dans plusieurs dentifrices et bains de bouches)

- Autres enzymes : Kallicréine, gélatinases, élastases, protéases, ribonucléases et cholinestérases. Ces dernières digèreront les substrats et auront une action antimicrobienne.

- Protéines riches en proline (PRP)

Les PRP représentent 66% des protéines issues de la glande parotide et submandibulaire. Elles sont divisées selon leurs degrés d'acidité. Il existe les PRP acides, les PRP basiques et les PRP basique glycosylées.
Les PRP acides jouent un rôle dans la régulation des ions Calcium dans la cavité buccale.
Les PRP basiques glycosylées auront une fonction lubrifiante.
Le rôle des PRP basique n'est pas encore bien défini.

- Les Mucines

Les mucines sont des protéines jouant un rôle majeur dans la cavité buccale. Elles auront surtout une action de lubrification. Une pellicule visqueuse sera apposée sur les tissus et permettra également la protection contre les polyphénols de l'alimentation.

Il existe deux familles de mucines en fonction de leurs poids moléculaires, les MG1 (poids moléculaires élevé) et les MG2 (bas poids moléculaires).

Ces mucines sont principalement originaires des cellules à mucus des glandes sublinguales.

- Les lactoferrines

Les lactoferrines sont produites par les polynucléaires neutrophiles et par les cellules de l'épithélium des muqueuses orales. Elles sont bactéricides, virucides et fongicides. Elles font partie de la famille des transferrines qui sont des protéines qui fixent les molécules de fer.

- Les histatines

Ce sont des petites protéines composées majoritairement d'histidine (acide aminé) et produites par les 3 glandes salivaires majeures.

Ces dernières bénéficieraient d'une activité antifongique dans la cavité buccale.

- Les stathérines

Issues des glandes salivaires parotides ce sont les seules protéines qui sont capables d'inhiber la précipitation des phosphates de calcium. Elles participent également au phénomène de lubrification des tissus durs par sa jonction simplifiée à l'hydroxyapatite.

- Les défensines

Elles forment une famille de peptides à action anti microbienne. Ces Défensines vont réguler le volume cellulaire et vont inhiber l'activité des cellules Natural killer (NK). Dans la salive, on retrouvera les défensines suivantes : HNP-1-2-3 et les $\beta$-1 et 2.

- Les Immunoglobulines sécrétoires

Ces immunoglobulines sont une importante ligne de défense contre les virus et les micro-organismes provenant de l'alimentation ou de la respiration. On retrouvera surtout les IgA en forte concentration (20 à 230 µg/ml).
Le système immunitaire de la cavité buccale fait partie intégrante du système MALT (mucosa associated lymphoid tissue) d'où proviendront ces IgA également produites par les glandes salivaires.

- Autres composés organiques

On pourra également retrouver dans la salive en faible concentration les molécules suivantes : l'urée, du glucose, de la créatinine et du cholestérol.
La salive contiendra également une quantité importante de brins d'ARN qui pourront servir au diagnostic des cancers buccaux dont le carcinome épidermoïde.
On y retrouve aussi des facteurs de croissance (NGF IGF EGF), des cytokines (TNF$\alpha$ , des interleukines IL 2, 4, 6, 8, 10, et des interférons IFN$\gamma$.

# 5. Propriétés physico-chimiques de la salive

## a. *La viscosité*

La salive est un fluide non newtonien. Sa viscosité dépendra des contraintes de cisaillement qui lui seront soumises.

La viscosité de la salive va directement être sous l'influence de la présence de mucines (cf 4b). En effet, la salive étant un mélange complexe de plusieurs types de salives provenant de différentes glandes salivaires, sa viscosité totale dépendra du taux et du type de mucines présentes.

La salive de la glande parotide sera moins visqueuse que celle produite par la glande submandibulaire, elle-même moins visqueuse que la salive des glandes sublinguales. Ainsi pendant la journée la viscosité varie en fonction du degré de stimulation des glandes.

## b. *pH et pouvoir tampon*

Le pH ou potentiel hydrogène est une valeur comprise entre 1 et 14 qui mesure le degré d'acidité d'un liquide en fonction de sa concentration en ions Hydrogène $H^+$.

Le pH salivaire est déterminé par la quantité d'ions $H^+$ présents dans la salive produite mais aussi par sa quantité de $CO_2$ (et donc de bicarbonate) excrétée.

Le pH moyen de la salive non stimulée est d'environ 6,7. Cependant, il est soumis quotidiennement à de fortes perturbations, contrairement au pH sanguin.

La salive possède un pouvoir tampon qui est capable de réguler le pH en cas de perturbation brutale due à l'ingestion d'une boisson acide, d'un aliment ou d'un médicament. Ce pouvoir tampon est essentiellement sous l'influence des bicarbonates mais aussi d'autres éléments comme les phosphatases, l'urée et certaines protéines. Les bicarbonates vont produire de l'ammoniac pendant leurs métabolismes, ce qui permettra une augmentation du pH en cas d'acidité. De plus les bicarbonates se fixent sur la plaque dentaire et neutralisent les acides.

Le pouvoir tampon sera le plus efficace pendant les périodes de stimulation salivaire lorsque le débit est augmenté. Son action est très faible lors d'une phase de non stimulation.

Ainsi, après une ingestion d'aliment faisant baisser le pH brutalement, le pouvoir tampon permettra le retour à un pH quasiment neutre en une vingtaine de minute environ. (Figure 18)

De plus, le pouvoir tampon salivaire agit aussi sur le pH de la plaque dentaire pour protéger les dents contre la formation de carie en milieu acide. C'est la raison pour laquelle la mastication d'un chewing-gum au xylitol ou au sorbitol réduit le risque carieux après l'alimentation en participant à la neutralisation des acide.(6,9)

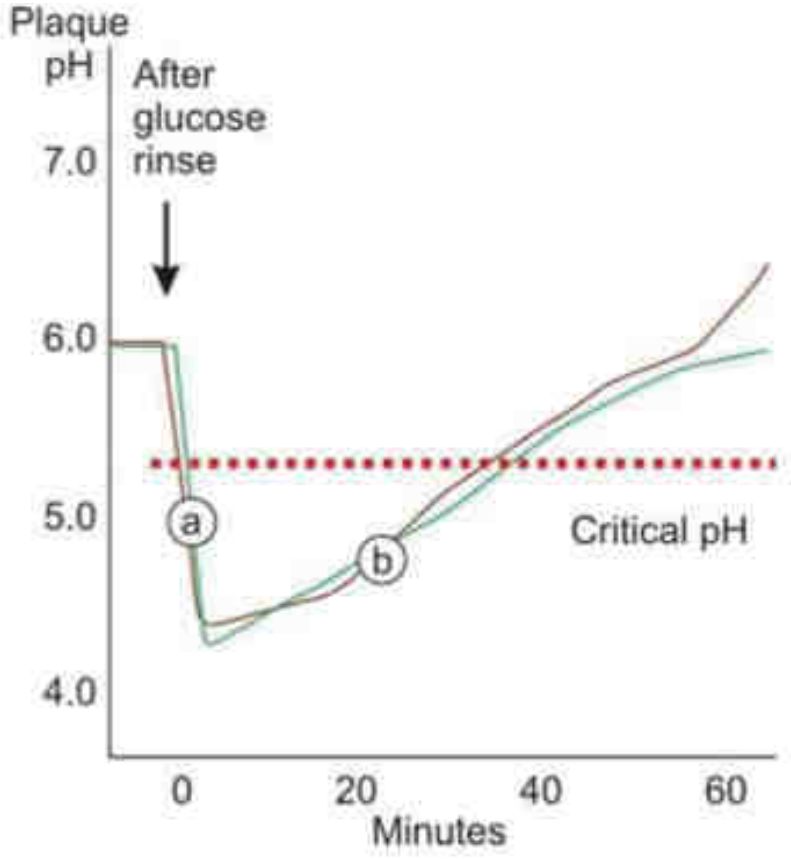



*Figure 18 Variation du pH en fonction du temps lors d'une attaqua acide (12)*

# 6. Les différents rôles de la salive dans la cavité buccale

## a. *Protection et lubrification des tissus*

C'est une des fonctions les plus importantes de la salive. Plusieurs composants participent à la protection des tissus.

La première protection est d'action mécanique. La salive va avoir un effet de nettoyage des débris et des bactéries non adhérentes aux tissus.

La lubrification des surfaces participe également à la protection des muqueuses de l'oropharynx, de l'œsophage et de la cavité orale. Enfin, l'effet lubrifiant va permettre une diminution des traumatismes de mastication et va empêcher la déshydratation des muqueuses suite à une respiration buccale.

Cette fonction lubrifiante est assurée principalement par les Mucines et les PRP basiques glycosylées.

Les PRP acides jouent un rôle prédominant dans le maintien de l'intégrité des tissus dentaires. Ces derniers inhibent la formation de phosphate de calcium. Ainsi, des ions calciums et phosphates en forte concentration confèrent une résistance à la déminéralisation de la surface amélaire.

Une action anti-bactérienne est nécessaire pour se défendre contre les nombreux micro-organismes rencontrés quotidiennement par un être humain. Ainsi les peroxydases salivaires et les thiocyanates sont responsables de la formation des ions hypothiocyanates qui possèdent un pouvoir anti microbien.

Enfin, les immunoglobulines salivaires (IgA) vont pouvoir inhiber l'adhérence des micro-organismes sur les tissus de la cavité orale.

## b. *Mastication et déglutition*

Au contact de la salive, la nourriture s'humidifie, se ramollit et favorise la découpe en petites particules pour initier la digestion. La salive réduira la consistance de la nourriture ainsi que sa température pour faciliter la digestion.

## c. *Digestion*

La salive participe à la digestion en formant un environnement fluide propice à la solubilisation des aliments.

Les amylases vont réagir avec les glucides ingérés pour produire du glucose et du maltose jusqu'à 30 min après l'alimentation. Une fois la nourriture dans l'estomac, les amylases deviennent obsolètes en milieu acide et laissent le relai aux enzymes et sucs digestifs.

## d. *La perception du goût*

Au contact de la salive les aliments sont émulsionnés et dissous. Ces deux phénomènes sont indispensables à la perception du goût et sont dus majoritairement à la présence d'eau et de certaines protéines. De plus, l'hypotonicité de la salive permet d'améliorer la perception du gout salé. (cf 4a)

## e. *L'élocution*

La salive garde tous les tissus humides et lubrifiés, ce qui empêche les sécheresses buccales et favorise l'élocution au quotidien. (9,13,14)

# 7. Facteurs de variations des composants salivaires

## a. *Variations inter-individuelles*

- Selon la pathologie

La composition et le débit salivaire peuvent subir des variations en cas de pathologies systémiques. En voici quelques-unes décrites dans une étude de KAUFMAN et al (15)

-Maladies neurologiques : Parkinson et Alzheimer

-Maladies auto-immunes : Syndrome de Goujerot-Sjorgen

-Cancers

-Virus (HPV , VIH)

-Mucoviscidose

-Troubles gastriques (remontée acide) , troubles hépatiques ou rénaux.

Ces pathologie impliquent souvent une diminution du débit salivaire et un changement de composition ($Na^+$ , $Ca^{2+}$ ,IgA $PO_4^{3-}$…)

- Selon le sexe

Selon l'étude de INOUE et al (16), le débit salivaire pourrait varier entre une femme et un homme. Ceci est expliqué simplement par une différence de taille des glandes salivaires majeures.

Ainsi, la taille des glandes parotides et submandibulaires étant plus importante chez l'homme, le débit stimulé et non stimulé sera alors plus grand chez l'homme.

- Selon la prise de médicament

Il existe de nombreux médicaments à usage courant, qui ont comme conséquences des effets secondaires sur le débit salivaire (Figure 19). La plupart d'entre eux conduit à une diminution du débit salivaire et implique parfois un traitement par substitut salivaire.

| Médicaments responsables d'une diminution du débit salivaire | |
|---|---|
| Familles de médicaments | Exemples de molécules |
| Anxiolytiques | Lorazépam, Diazépam |
| Anticonvulsivants | Gabapentine |
| Antidépresseurs | Amitriptyline, Imipramine, Sertraline, Fluoxétine |
| Antiémétiques | Méclizine |
| Antihistaminiques | Loratadine |
| Antiparkinsoniens | Bipéridène, Sélégiline |
| Bronchodilatateurs | Ipratropium, Albutérol |
| Antipsychotiques | Clozapine, Chlorpromazine |
| Diurétiques | Spironolactone, Furosémide |
| Myorelaxants | Baclofène |
| Antihypertenseurs | Chlorhydrate de prazosine |
| Anti-inflammatoires | Piroxicam |
| Sédatifs | Flurazépam |
| Narcotiques analgésiques | Mépéridine, Morphine |

*Figure 19 Liste des médicaments responsables d'une diminution du débit salivaire (17)*

## b. *Variations intra-individuelles*

- Selon la glande

Les salives produites par les différentes glandes ne contiennent pas toutes les mêmes concentrations en composés. En effet la salive sécrétée par la glande parotide est pauvre en calcium mais riche en phosphate, contrairement aux salives des glandes submandibulaires et linguales. La plupart des amylases salivaires proviennent également de la glande parotide.

Ainsi lors de l'étude d'un prélèvement salivaire, on analyse un mélange hétérogène de ces différentes salives. Tous les facteurs qui influencent le taux de participation des glandes, aura également un impact sur la composition salivaire finale.

- Selon le débit

Le débit salivaire a une influence logique sur la composition salivaire.

Lorsque le débit salivaire dépasse légèrement le débit salivaire non stimulé, les concentrations de Sodium et Bicarbonates s'élèvent tandis que les concentrations de phosphate, potassium, chlorure et protéines diminuent.

Lorsque le débit est augmenté brutalement les concentrations de sodium, bicarbonates, calcium, chlorures, et protéines augmentent tandis que la concentration en phosphate diminue.

- Selon l'âge

L'impact de l'âge et du vieillissement est assez controversé. Certains auteurs considèrent que le vieillissement sans aucune pathologie ni prise de médicaments n'impacte pas la composition salivaire.

Une étude réalisée par NAGLER (16) analyse les concentrations des composés salivaires en fonctions de l'âge. Cette analyse a permis de mettre en évidence une différence significative de concentration de certaines molécules.

Ces différences sont expliquées par la qualité du parenchyme glandulaire qui évolue avec l'âge. En effet , on observe avec le temps une atrophie des epitheliums glandulaires et donc une disparition progressive des cellules sécrétrices. La glande

parotide reste moins affectée par le vieillissement que les autres glandes qui, elles subissent une modification histologique. (Figure 20)

| Evolution de la composition de la salive avec l'âge | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Composants | Population jeune | | Population âgée | | Test t |
| | Moyenne | Erreur standard | Moyenne | Erreur standard | (sig pour p < 0,01) |
| **Composants inorganiques** | | | | | |
| $Na^+$ (mmol/l) | 9,52 | ± 0,86 | 12,56 | ± 1,50 | ns |
| $K^+$ (mmol/l) | 19,20 | ± 0,82 | 27,78 | ± 1,44 | sig |
| $Cl^-$ (mmol/l) | 19,70 | ± 1,07 | 29,50 | ± 1,59 | sig |
| $Ca^{2+}$ (mg/dl) | 3,45 | ± 0,43 | 5,15 | ± 0,97 | ns |
| **Composants organiques** | | | | | |
| Protéines (mg/dl) | 49,80 | ± 5,05 | 93,40 | ± 10,66 | sig |
| IgG (mg/dl) | 0,24 | ± 0,10 | 0,50 | ± 0,19 | ns |
| IgM (mg/dl) | 0,12 | ± 0,11 | 0,17 | ± 0,17 | ns |
| IgAs (mg/dl) | 326 | ± 28,4 | 572,5 | ± 47,8 | sig |
| Lysozyme (mg/dl) | 10,0 | ± 2,15 | 26,13 | ± 4,49 | sig |
| Albumine (mg/dl) | 3,97 | ± 0,76 | 13,5 | ± 2,04 | sig |
| Amylase (U/l) | 748 | ± 103 | 1476 | ± 198 | sig |

*Figure 20 Évolutions des concentrations salivaires avec l'age (18)*

## C. *Autres facteurs*

Il existe plusieurs autres facteurs qui sont amenés à modifier la composition salivaire d'une manière non significative.

-L'alimentation

-Le polymorphisme génique

-Les prélèvements successifs

-L'exercice physique

Ces facteurs sont évidemment à prendre en compte lors d'une analyse d'un prélèvement pour réduire les erreurs et le biais de l'étude. (5,7,16,18,19)

# Partie III : Le carcinome épidermoïde orale

Le carcinome épidermoïde ou OSCC (Oral Squamous Cell Carcinoma) fait partie intégrante du groupe des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Environ 90% des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes dont 35% localisés au niveau buccal. (18)

Le carcinome épidermoïde orale que nous étudions, s'inclut dans le groupe des cancers LPB (lèvre-bouche-pharynx)

Après avoir détaillé les différents facteurs de risque du carcinome épidermoïde, nous montrerons ses formes cliniques les plus fréquentes, suivi de son diagnostic et de sa classification histologique. Pour finir, nous rappellerons succinctement les traitements actuellement proposés aux patients atteints.

# 1. Épidémiologie du carcinome épidermoïde

En 2012, près de 690 000 nouveaux cas sont recensés mondialement et plus de la moitié s'est avérée fatale. Les cancers de la cavité orale sont classés 11$^{e}$ cancer les plus fréquents dans le monde. Le taux de survie à 5 ans ne s'élève qu'à 50%.

Le nombre de cas de carcinome épidermoïde est plus important dans certaines zones géographiques comme : l'Inde, l'Australie, le Brésil, la France et l'Afrique du Sud.

En 2012 l'Institut National du Cancer en France a relevé 11316 nouveaux cas de cancers LBP dont 71% chez l'homme. Les taux d'incidences standardisés sont de 16,1 chez l'homme et 5,6 chez la femme. Avec 3192 décès la même année, les taux de mortalité standardisés sont de 4,7 chez l'homme et 1,0 chez la femme. (19)

Une prise en charge anticipée permettrait l'amélioration du taux de survie avec une diminution des métastases et effets secondaires dus au traitement.

L'outil diagnostic le plus utilisé, est celui de la biopsie qui est un processus long et invasif. Il serait alors intéressant d'améliorer ces outils diagnostics chez les patients avec de nombreux facteurs de risques pour déceler et prendre en charge les nouveaux cas plus précocement.(20–22)

## 2. Facteurs de risques

### a. *Le tabac*

Le tabac est connu comme le facteur de risque le plus fréquent pour tous les types de cancer.

Sa consommation régulière induit une dépendance à la nicotine. Mais une cigarette contient également des substances comme les nitrosamines et des hydrocarbures qui sont référencés comme cancérigènes.

Le tabac a été reconnu comme la cause de 90% des cancers de la langue et des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (23,24)

### b. *L'alcool*

L'alcool est, avec le tabac, sur le podium des plus grands facteurs de risques des cancers. Sa consommation régulière induit également une dépendance avec de lourdes conséquences sociales et comportementales, souvent associées à une diminution de l'hygiène de vie, favorisant le développement de pathologies.

C'est l'acétaldéhyde présent dans tous les alcools qui entrainera de nombreuses mutations cellulaires qui peuvent conduire à l'apparition de cellules tumorales.

Lorsque l'alcool est combiné au tabac, il potentialise son effet en facilitant l'absorption tissulaire des substances toxiques tabagiques.

Ainsi, une consommation d'alcool et de tabac régulière augmente de manière drastique le risque de développer un cancer de la cavité orale. (20,21)

## C. *La chique de bétel*

La chique de bétel est une préparation constituée de noix d'arec, de feuille de bétel, de chaux et de tabac. La mastication de chique de bétel est fréquente dans les pays asiatiques.

Une étude réalisée entre 1998 et 2017 a cliniquement prouvé une corrélation entre la mastication de noix d'arec et le développement de cancers de la cavité orale. (25)

La chique est placée dans le fond du vestibule et est mastiquée régulièrement. Cela induit une formation d'une fibrose sous muqueuse pouvant évoluer en lésion précancéreuse au niveau de la langue ou de la gencive. (Figure 21)

*Figure 21 Photographie de chique de bétel vendu en Asie (26)*

## d. *Le virus HPV*

Certains virus ont la capacité d'intégrer une cellule hôte et de modifier son patrimoine génétique. Ainsi il est possible que certains virus participent à la formation de cellules tumorales.

Celui que nous retiendrons est le papilloma virus (HPV). Selon une méta-analyse réalisée entre 1987 et 2007, il existe un lien significatif entre une infection au virus HPV et le développement de carcinome épidermoïde. (27)

Cette méta analyse regroupe 62 études différentes et montre une prévalence du virus à HPV de 38,1% pour les cas de carcinome épidermoïde orale.

C'est par la libération des protéines E6 (responsable de la dégradation de l'inhibiteur tumorale p53) et E7 (responsable de la dégradation de pRb, gène producteur d'inhibiteur tumoral) que le virus HPV participe au développement de la lésion.

Il existe plusieurs types de virus HPV. Les virus à haut risque et ceux à bas risque (HR-HPV et LR-HPV). Ce sont les virus HR-HPV qui sont susceptibles d'être responsables d'un développement tumoral.

En 2012, l'Agence Internationale de Recherche du Cancer (IARC) publie une étude qui déclare le virus HPV-16 et HP-18 comme facteurs de risque des cancers oraux.(28,29)

Les virus à HPV se transmettent principalement par voie sexuelle ou par contact cutané au niveau des parties génitales.

## e. *Lésions potentiellement malignes*

Une étude réalisée en 2009 a mis en évidence une corrélation entre l'apparition de lésion avec un potentiel malin et le développement d'un cancer oral. Le terme de « lésion » a d'ailleurs été mis de côté pour être remplacé par le terme « trouble » ou « désordre » (disorder en anglais). (30,31)

Ainsi tous les chirurgiens dentistes se doivent d'être attentifs aux lésions suivantes car elles sont susceptibles d'évoluer plus tard en processus tumoral :

- Erythroplasie : zone rouge anormale ou d'un groupe de taches rouges anormales sur la muqueuse buccale.
- Leucoplasie : zone anormale blanche ou grise sur la langue, à l'intérieur de la joue, sur les gencives ou le plancher buccal.
- Erythroleucoplasie : mélange de zone blanche et rouge au niveau des muqueuses buccales ou sur la langue.
- La leucoplasie verruqueuse proliférative
- La chéilite actinique (érythème labiale)
- Lichen Plan (forme érosive)
- Dysphagie sidéropenique (syndrome de Plummer-Vinson)
- Fibrose sous muqueux
- Dyskératose congénitale
- Lupus discoïde érythémateux

### f. *Autres facteurs*

- Immunodéficience : Toutes les pathologies ou traitements qui engendrent une baisse de l'immunité et donc un taux de cellules tumorales (non détruites) élevé.
- Carence en fer : Le fer est essentiel au fonctionnement normal des cellules épithéliales.
- Carence en vitamine A : Une carence en vitamine A induit une kératinisation excessive de la peau et des muqueuses.
- Radiation UV
- Syphilis

## 3. Formes cliniques et localisations

Le carcinome épidermoïde oral se présente sous différentes formes cliniques en fonction de sa localisation, d'une présence ou non d'une lésion précancéreuse et des facteurs de risque associés.

## a. *Les lésions précancéreuses*

Le développement d'un carcinome épidermoïde oral est très souvent précédé d'une lésion précancéreuse sur les muqueuses buccales, sur la langue ou même sur la lèvre.

Nous allons detailler les plus fréquentes et celles qui ont les plus forts potentiels de transformations malignes.

Ces lésions précancéreuses sont difficiles à déceler car elles sont le plus souvent asymptomatiques, de tailles variables, et ne répondent pas aux traitements locaux.
La sensation de douleur survient plus tard, lorsque la lésion atteint en profondeur les muscles et les fibres nerveuses.

- Les Leucoplasies (Leukoplakia)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, ces leucoplasies sont définies comme des plaques blanches qui ne correspondent cliniquement et pathologiquement à aucune autre lésion. Il n'existe pas de diagnostics histologiques spécifiques d'une leucoplasie. Ces lésions peuvent avoir plusieurs formes cliniques différentes et peuvent évoluer avec le temps vers un processus tumoral.
70% des leucoplasies sont retrouvées sur la lèvre, la muqueuse buccale ou la gencive. La forme de leucoplasie la plus primitive est la leucoplasie légère. Bien délimitée, c'est une lésion grise ou blanche qui peut être d'apparence translucide, plissée ou fendue. (Figure 22)

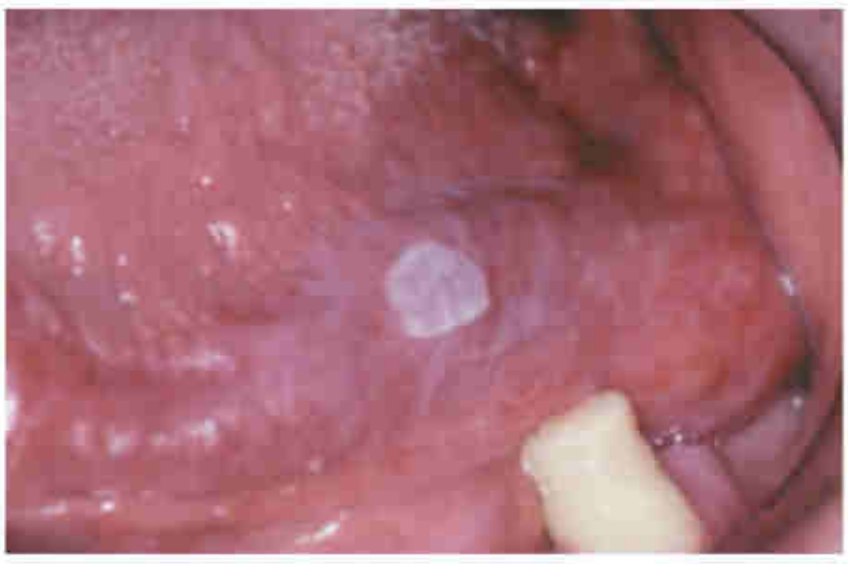


*Figure 22 Leucoplasie légère sur la face ventrale de la langue (29)*

Cette lésion peut ne pas évoluer pendant un long moment mais si elle n'est pas décelée et que les facteurs de risques ne sont pas réduits, cette lésion deviendra une leucoplasie homogène ou dense. (Figure 23)
Cette dernière augmente en taille, aura une couleur blanche bien distincte, de nombreuses fissures et sera dure à la palpation.

*Figure 23 Leucoplasie homogène (29)*

La plupart des leucoplasies homogènes resteront indéfiniment à ce stade. Certaines régresseront ou disparaitront, d'autres prendront une forme encore plus sévère en développant un état de surface irrégulier. C'est la leucoplasie granulaire ou nodulaire. (Figure 24)

*Figure 24 Leucoplasie granulaire*

Certaines lésions peuvent aussi évoluer en une forme de leucoplasie plus rare, la leucoplasie verruqueuse et la leucoplasie verruqueuse proliférative. (Figure 25 et 26)

*Figure 25 Leucoplasie verruqueuse(29)*

*Figure 26 Leucoplasie verruqueuse proliférative (29)*

La leucoplasie verruqueuse proliférative est caractérisée par la présence de plaques keratosiques qui s'étendent sur les muqueuses, sur la langue et sur la gencive.

- L’Erythroplasie (erythroplakia)

L’Erythroplasie est une lésion ponctuelle rouge présente sur les muqueuses buccales. Toutes les Erythroplasies diagnostiquées conduisent plus tard à une dysplasie épithéliale, un carcinome in situ (CIS) ou un carcinome épidermoïde. Son apparition reste plus rare que la leucoplasie mais son potentiel à devenir une lésion maligne est beaucoup plus élevé. (30) (Figure 27 et 28)

*Figure 27 Erythroplasie au niveau du palais posterieur (32)*

*Figure 28 Photographie d’une Erythroplasie sur le plancher buccale (29)*

Ces lésions sont bien délimitées, la plupart du temps asymptomatique et associées à une leucoplasie. (Erythroleucoplasie)

- Erythroleucoplasie (Erythroleukoplakia)

C'est un mélange des deux premières lésions. On retrouve des taches rouges et blanches. Cette dernière révèlera souvent une dysplasie a la biopsie. (Figure 29)

*Figure 29 Erythroleucoplasie localisée sur la langue (29)*

- La Stomatite nicotinique

La stomatite nicotinique est une lésion blanche keratosique au niveau du palais dur. On la retrouve souvent chez les patients fumeurs de cigare et de pipe. Elle se développe en réaction à une élévation de température due à la fumée. (27)

Le palais a un aspect grisé ou blanc et de nombreuses papules apparaissent à sa surface. (Figure 30)

*Figure 30 Stomatites nicotiniques sur la palais dur (29)*

- La fibrose buccale sous muqueuse

Cliniquement la fibrose sous muqueuse se définit par un aspect fibreux et marbré de la muqueuse. Il est associé à des sensations de brûlure, d'une raideur des muqueuses et d'une perte des sensations gustatives. Il apparaît souvent chez les patients consommateurs de chique de Bétel. (Figure 31)

*Figure 31 Fibrose buccale sous muqueuse au niveau du palais mou (29)*

- La chéilite actinique

La chéilite actinique apparaît suite à une exposition prolongée aux rayons ultraviolets. Elle apparait principalement sur la lèvre inferieur au niveau du vermillon. (Figure 32 et 33)

La chéilite actinique chronique se traduit par un aspect clinique de la demi-muqueuse assez caractéristique : sècheresse, desquamation, modification de la couleur, plages keratosiques jaunâtres, érythémateuses, atrophiques ou érosives, parfois des fissures chroniques, et toujours une limite cutanéomuqueuse irrégulière.

*Figure 32 Chéilite actinique (29)*

*Figure 33 Chéilite actinique (33)*

## b. *Les différentes formes cliniques*

Le carcinome épidermoïde peut se présenter sous différentes formes cliniques parmi les caractéristiques suivantes. (27) La tumeur peut être de forme :

- Végétante ou exophytique
- Ulcéreuse
- Ulcéro-végétante
- Leucoplasique ou Erythroplasique
-

    - Forme exophytique

Une tumeur exophytique est caractérisée par la formation d'une masse ou d'un bourgeon à la surface de la muqueuse. La lésion a une surface irrégulière, fungiforme ou verruqueux et sa couleur peut varier du rouge au blanc en fonction de la quantité de tissu kératinisé et de la vascularisation. Enfin elle peut être ulcérée et dure à la palpation. (Figure 34)

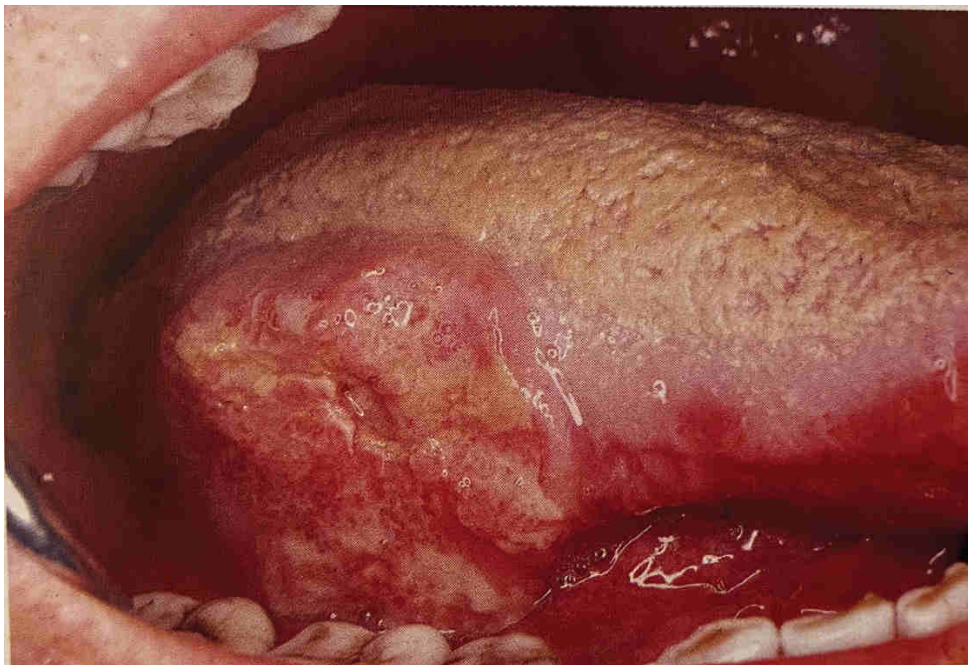


*Figure 34 Carcinome lingual exophytique (34)*

- Tumeur ulcéreuse

La forme ulcéreuse se caractérise par un bord irrégulier et induré. Le fond de l'ulcération peut être légèrement bourgeonnant. L'ulcération peut être plane, fissuraire (en forme de fissure) ou endophytique. (Figure 35,36 et 37)

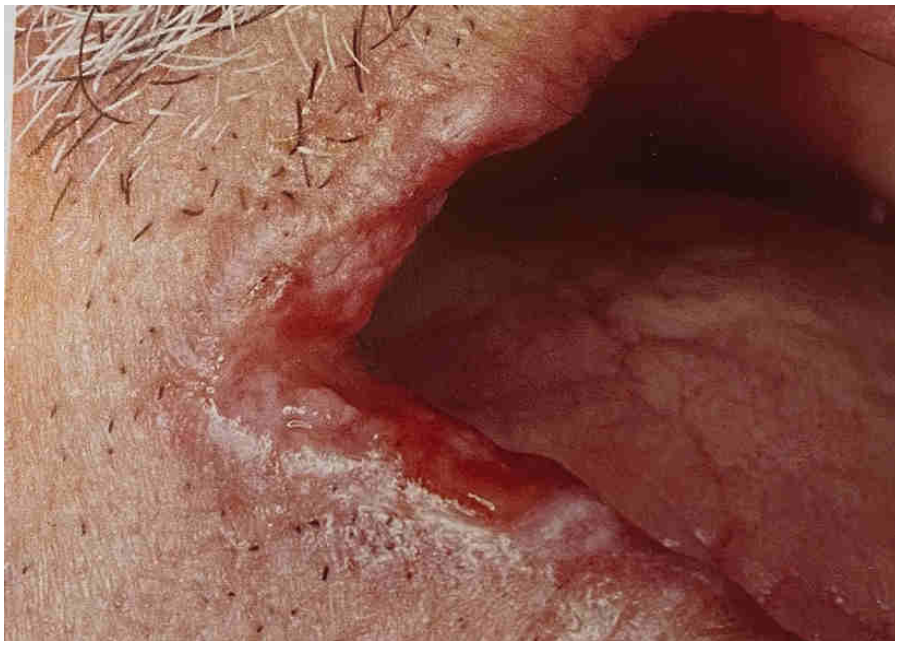


*Figure 35 Ulcération carcinomateuse plane (34)*

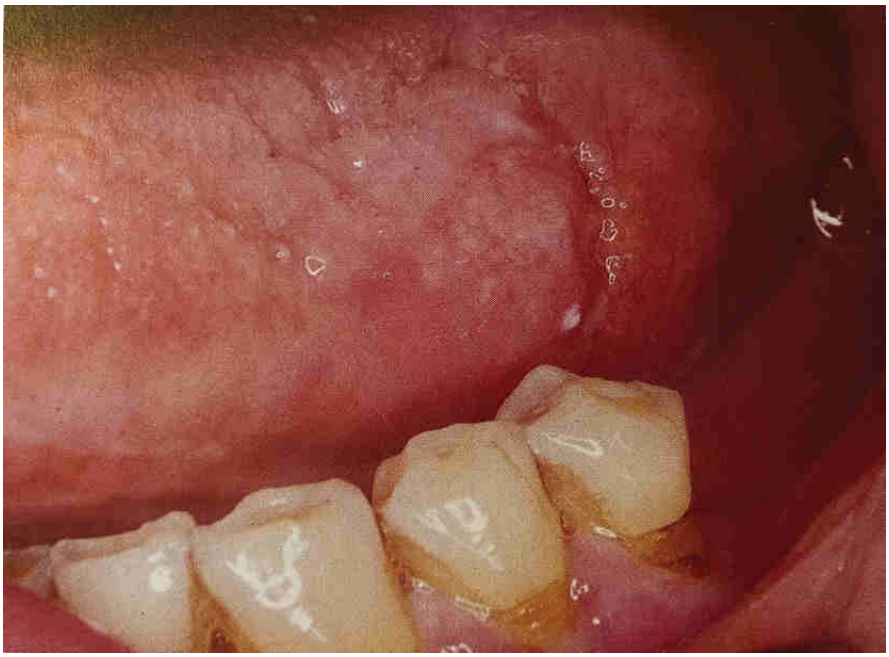


*Figure 36 Ulcération de forme fissuraire (34)*

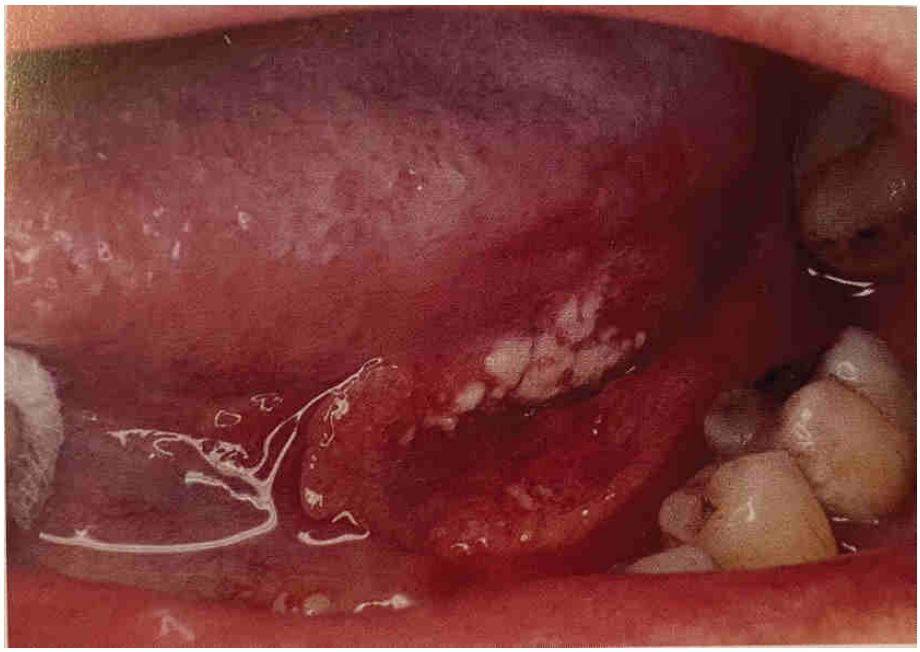


*Figure 37 Ulcération ulcero-infiltrante (endophytique) (34)*

- Forme ulcéro-végétante

C'est une forme qui associe l'ulcération et les végétations vu précédemment.

*Figure 38 Carcinome épidermoïde oral exophytique ulcéré (29)*

- Tumeurs leucoplasiques et erythroplasiques

Ces tumeurs sont induites par les lésions précancéreuses développées ci-dessus (cf II3a). Avec le temps, ces aspects leucoplasiques et erythroplasiques sont détruits par les formations exophytiques et endophytiques décrites ci-dessus. Une muqueuse résiduelle peut rester autour de la lésion.

Cependant le diagnostic de carcinome épidermoïde peut déjà être établi au stade de la lésion précancéreuse.

Voici quelques photographies de carcinomes épidermoïdes qu'il est possible de rencontrer selon différentes formes et localisations.

*Figure 39 Carcinome épiermoide sur le plancher buccal(35)*

*Figure 40 Carcinome épidermoide sur la gencive. (35)*

*Figure 41 Carcinome épidermoide sur la face laterale de la langue (35)*

*Figure 42 Carcinome épidermoide sur la muqueuse buccal (35)*

*Figure 43 Carcinome épidermoide sur la lèvre inferieure (vermillon) (35)*

## C. *Les différentes localisations*

L'étude rétrospective sur 12 ans menée par Santos et al (24), analyse entre autre les différentes localisations des carcinomes épidermoïdes référencés pendant l'étude.
Il en résulte le constat suivant : La majorité des carcinomes épidermoïdes sont localisés au niveau de la langue (40,8%) et de la lèvres inferieures (31,6%). 9,2% des carcinomes sont sur le plancher buccal. Les 18,4% restants se répartissent entre la région retro molaire, la gencive, la crête alvéolaire, le palais et la lèvre supérieure. Voici le tableau des résultats de cette étude. (Figure 44)

| Clinical parameters | n (%) |
|---|---|
| **Gender** | |
| Male | 62 (81.6%) |
| Female | 14 (18.4%) |
| **Race** | |
| White | 36 (47.3%) |
| No white | 40 (52.7%) |
| **Education level** | |
| Illiterate | 14 (18.4%) |
| Low | 43 (56.6%) |
| Medium to high | 19 (25.0%) |
| **Primary tumor location** | |
| Tongue | 31 (40.8%) |
| Lower lip | 24 (31.6%) |
| Floor of the mouth | 7 (9.2%) |
| Retromolar region | 4 (5.3%) |
| Gingiva | 3 (3.9%) |
| Alveolar ridge | 3 (3.9%) |
| Palate | 3 (3.9%) |
| Upper lip | 1 (1.4%) |

*Figure 44 Résultats des analyses de l'étude de Santos et al (24)*

De plus le pronostic d'un cancer de la cavité buccale varie en fonction de la localisation de la tumeur. (36) (Figure 45)

| Localisation | Taux de survie à 5 ans |
|---|---|
| Lèvres | Tous stades confondus : 85 %<br>Existence d'une atteinte ganglionnaire : 50 à 70 % |
| Plancher buccal | Tous stades confondus : 50 %<br>Existence d'une atteinte ganglionnaire : environ 30 % |
| Langue | Stade III et IV : environ 20 % |
| Face interne des joues | T1 : 61 %<br>T2 : 46 %<br>T3 : 33 %<br>T4 : 10 %<br>Absence d'adénopathies : 75 %<br>Présence d'adénopathies : 43 % |
| Trigone et commissure intermaxillaire | T1 : 80 %<br>T4 : supérieur à 50 % |
| Palais dur | T1 : 90 %<br>T4 : 11 % |

*Figure 45 Taux de survie à 5 ans selon la localisation de la tumeur*

## 4. Diagnostic et classification

### a. *La biopsie*

Une revue systématique a été réalisée par Carreras-Torras (37) regroupant 89 études sur les types de techniques de diagnostic pour le carcinome épidermoïde oral. Après analyse de cette revue, la biopsie reste le gold standard pour le diagnostic de cette lésion. Elle permet d'évaluer le stade de la tumeur selon la classification TNM et ainsi, prévoir un traitement adapté à la lésion.

La biopsie peut être incisionnelle (partielle) si l'examen consiste à prélever un échantillon de la lésion, ou excisionnelle (exérèse) si la totalité de la lésion est prélevée. Les biopsies excisionnelles seront utilisées sur des lésions de petites tailles d'apparences bénignes, tandis que les lésions plus volumineuses seront analysées par une biopsie partielle.

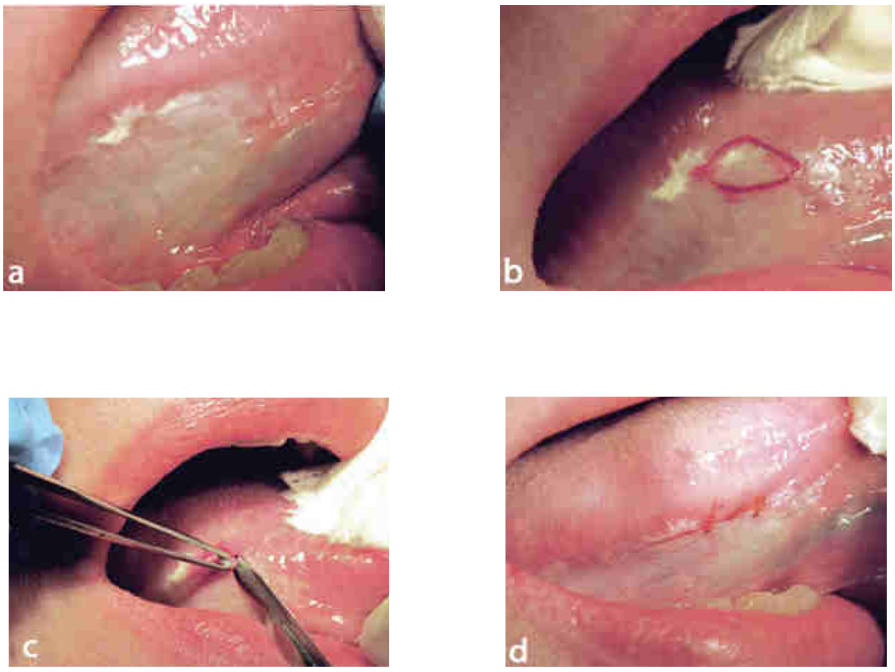



*Figure 46 Biopsie partielle d'une leucoplasie au niveau de la langue*

Voici, sur la figure 46, une biopsie partielle d'une lésion leucoplasique située au niveau de la face ventro-laterale de la langue. (38)

Sous anesthésie locale, deux incisions autour de la lésion sont réalisées (b) et à l'aide d'une précelle chirurgicale et d'une lame droite, le prélèvement est réalisé (c). Lors d'une biopsie partielle, les incisions sont réalisées au niveau de la ligne de transition lésion-muqueuse. En cas de biopsie-exérèse l'incision est réalisé à distance de la lésion. Pour les deux types de biopsies, il faudra s'assurer de la présence de l'épithélium et du chorion en profondeur. L'hémostase et la cicatrisation sont guidées par une compression et un point de suture simple au niveau du site (d). Le prélèvement est ensuite fixé dans du liquide de Bouin ou du formol et envoyé au laboratoire pour une analyse anatomo-pathologique.

## b. ***La classification TNM***

C'est une classification internationale qui s'applique à tous types de tumeurs, qui permet de définir la lésion selon : sa taille (T), le degré d'atteinte des ganglions (N), et la présence de métastases (M).

Cette classification peut légèrement varier en fonction de la localisation de la tumeur. Le carcinome épidermoïde oral a également sa classification TNM adaptée. (39)

# Classification TNM du carcinome épidermoïde oral

| | |
|---|---|
| TX | Aucune information |
| T0 | Aucune preuve d'une présence tumorale |
| Tis | Carcinome *in situ* |
| T1 | La tumeur mesure moins 2cm. (T≤2cm) |
| T2 | La tumeur mesure entre 2 et 4 cm 2cm<T<4cm |
| T3 | La tumeur mesure plus de 4cm (T>4cm) |
| T4a (labiale) | La tumeur atteint l'os cortical, le nerf alvéolaire inferieur, le plancher buccal ou l'épiderme facial. |
| T4a(intraoral) | La tumeur atteint l'os cortical, les muscles extrinsèques de la langue, le sinus maxillaire ou l'épiderme facial. |
| T4b | La tumeur atteint l'espace masticateur, le processus ptérygoïdien, la base du crâne, ou la carotide interne |

| | |
|---|---|
| Nx | Pas de ganglion ou impossible à mesurer |
| N0 | Pas de métastase ganglionnaire |
| N1 | Métastase dans un ganglion homolatéral de moins de 3cm de diamètre |
| N2 | Métastase dans un ganglion homolatéral de plus de 3cm et moins de 6cm, ou dans plusieurs ganglions controlatéraux de moins de 6cm, ou ganglions controlatéraux et bilatéraux de moins de 6cm |
| N2a | Métastase dans un ganglion homolatéral entre 3 et 6 cm |
| N2b | Métastase dans plusieurs ganglions homolatéraux de moins de 6cm |
| N2c | Métastase dans des ganglions bilatéraux ou controlatéraux de moins de 6cm. |
| N3 | Métastase dans un ganglion de plus de 6cm. |

| | |
|---|---|
| MX | Aucune métastase évaluée |
| M0 | Aucune preuve de métastase |
| M1 | Présence de métastase à distance |

# 5. Traitements

## a. *La chimiothérapie*

Le premier traitement qui peut être administré contre le carcinome épidermoïde oral, est celui de la chimiothérapie par l'usage des molécules comme la cisplatine ou le méthotrexate. La chimiothérapie est souvent associée à d'autres traitements comme la radiothérapie dans le cas d'une exérèse chirurgicale impossible, ou comme traitement complémentaire post-chirurgical. En effet ces deux traitements agiront de manière synergique contre les cellules tumorales.(40)

La chimiothérapie comme la radiothérapie induira des effets secondaires systématiques comme la mort cellulaire entraînant une inflammation des muqueuses et une alopécie. (41)

D'autres effets secondaires tels que la mucite, la stomatite, l'infection à *candida albicans* ou encore une hémorragie intra-orale apparaissent pendant le traitement. Cependant les effets secondaires de la chimiothérapie sont pour la plupart réversibles après l'arrêt du traitement.

## b. *Exérèse chirurgicale*

Le traitement chirurgical est réalisé lorsque la tumeur est assez petite pour que son exérèse ne cause pas de déficit fonctionnel aggravant. La plupart des patients qui subissent une intervention chirurgicale pour un cancer oral devront à l'avenir se nourrir par une sonde gastrique. D'autres effets secondaires comme la fatigue, une difficulté d'élocution et à la déglutition, une perte de l'ouïe, des vertiges ou encore des atteintes sinusiennes peuvent survenir.

Ces chirurgies peuvent être différentes en fonction de la localisation de la tumeur. Pour le carcinome épidermoïde, on retrouve les chirurgies suivantes : Maxillectomie, mandibullectomie et glossectomie. (41)

## c. *Radiothérapie*

La radiothérapie est souvent utilisée après une exérèse chirurgicale. Elle vient éliminer les résidus de cellules tumorales post-opératoire. La quantité d'irradiation dépendra de la taille de la tumeur, de son épaisseur, de la présence de métastases et de sa localisation. De nombreux effets secondaires apparaissent régulièrement pendant et après le traitement par radiothérapie. (41)

- Radiomucite (ulcération des muqueuses)

-Altération du goût (langue dans le champ d'irradiation)

-Xérostomie : Altération du parenchyme glandulaire

-Ostéoradionécrose des maxillaires : nécrose osseuse mandibulaire ou maxillaire.

-Érythème cutané, Trismus, Caries…

# Partie IV : Le test salivaire comme piste de diagnostic anticipé

# 1. Biomarqueurs salivaires

## a. *Définition*

La Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, définit les biomarqueurs de la façon suivante :

Un biomarqueur est un indicateur de processus biologique normal ou pathologique, d'exposition ou d'intervention (y compris thérapeutique). Ces biomarqueurs peuvent exister sous formes moléculaires, histologiques, radiologiques ou physiologiques. Ce n'est pas une façon d'évaluer le fonctionnement du corps humain, mais un outil permettant d'établir un diagnostic ou un pronostic, évaluer un risque ou une réponse biologique ou encore assurer une sécurité de traitement ou d'une contamination. (42)

Tous les composants salivaires peuvent donc être considérés comme des biomarqueurs pour certaines analyses ou diagnostics. De nombreux laboratoires utilisent déjà certains biomarqueurs pour le diagnostic de plusieurs infections virales, bactériennes ou uniquement pour détecter la présence de drogues tels que le cannabis ou la cocaïne.

Les chercheurs se penchent de plus en plus vers l'étude des composants salivaires comme biomarqueurs grâce à leurs propriétés facilitant leurs prélèvements, et leurs utilisations en laboratoire. En effet le prélèvement salivaire est simple, non invasif, et aisément manipulable. De plus l'échantillon n'est pas à risque infectieux et nécessite donc moins de précautions lors de son prélèvement, de sa manipulation et de son élimination.

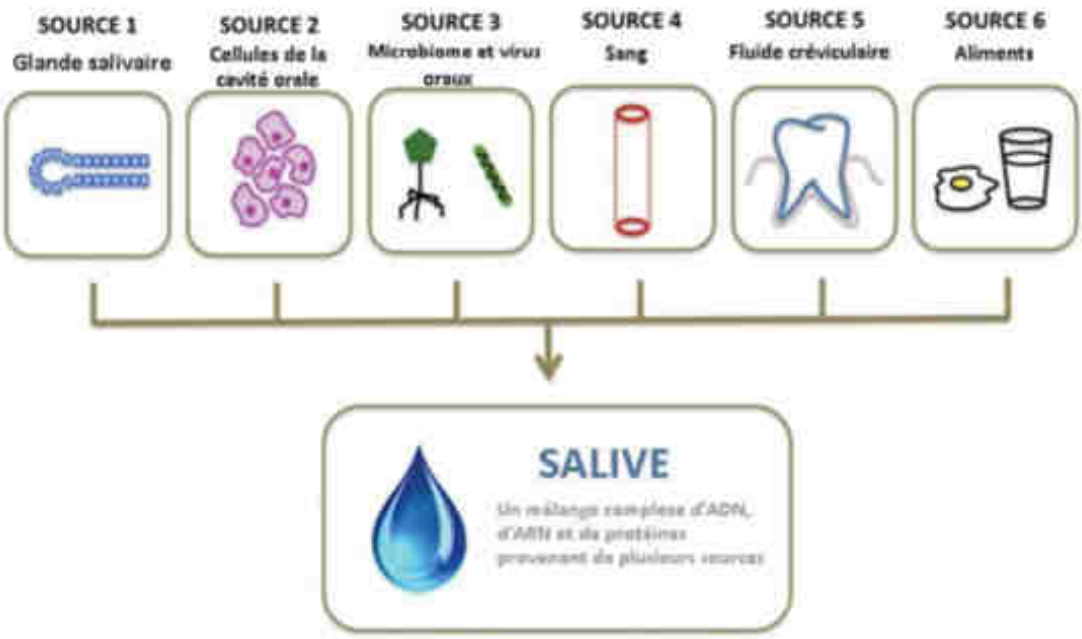



*Figure 47 Constituants salivaires selon Zhang et all (43)*

Comme décrit en détail précédemment, la salive est constituée de divers molécules pouvant provenir de la salive produite au niveau des glandes, des muqueuses, du sang ou de l'environnement extérieur (aliments, respiration...) (Figure 47). Il s'agirait donc d'extraire de ce mélange hétérogène, (protéines, ARN, ADN, Virus, bactéries etc..) une ou plusieurs molécules quantifiables, dont la présence serait spécifique au processus biologique que l'on analyse.

Pour tout biomarqueur, la difficulté est donc de s'assurer de l'exclusivité de l'apparition de cette molécule lors du phénomène étudié. Dans le cas d'un diagnostic pathologique, si le biomarqueur n'est pas assez spécifique, il est probable que le test nous révèle un résultat positif, sans atteinte pathologique (faux positif).

## b. *Le prélèvement salivaire*

En fonction du type de salive souhaité, le protocole de prélèvement peut différer. Avant tout prélèvement, le patient devra se soumettre à certains impératifs pour optimiser la qualité du prélèvement.

Il sera préférable de réaliser la collecte de la salive le matin (entre 8H et 10H). Le patient devra s'abstenir de manger, boire, fumer, et de pratiquer toute hygiène bucco-dentaire au moins 2 heures avant le prélèvement. Il faudra éviter toute consultation chez le chirurgien-dentiste, 24 heures en amont de la collecte. Juste avant le prélèvement on lui fera rincer la bouche avec de l'eau distillée pendant 1 minute pour évacuer les débris alimentaires. (44)(45)

On collectera la salive totale et la salive glandulaire par des protocoles distincts :

- Collecte de la salive totale

Il existe 4 méthodes simples pour prélever la salive totale : (45)

- Par écoulement passif : Le patient est assis avec la tête orientée vers le sol, la bouche ouverte. La salive s'écoule par la lèvre inférieure jusque dans le tube de prélèvement.
- Par expulsion provoquée : Le patient crache sa salive directement dans le tube. (Contamination bactérienne plus élevée)
- Par aspiration : Le prélèvement se fait dans le plancher buccal, grâce à une seringue ou une micropipette, après accumulation salivaire.
- Par absorption : Un coton ou une éponge stérile sont placés au niveau des orifices excréteurs des différentes glandes. Le patient devra stimuler sa production salivaire par la mastication. Ainsi la salive des cotons imbibés sera extraite, et placée dans un tube stérile.

- Collecte de la salive glandulaire

- Collecte de la salive parotidienne

La salive parotidienne est extraite grâce à l'appareil de Carlson et Crittenden (Figure 48). Cet appareil est constitué de deux cupules métalliques superposés, associé à deux tubes de sorties. Le premier va créer un effet de succion pour le maintien de l'appareil sur la glande, alors que le deuxième permettra la collecte de la salive. (Figure 49) Pour une collecte optimale, le dépôt d'acide citrique entre 2 et 4% sur le bord latéral de la langue, provoquera une forte stimulation parotidienne.(46)

*Figure 48 Appareil de Carlson en place (47)*

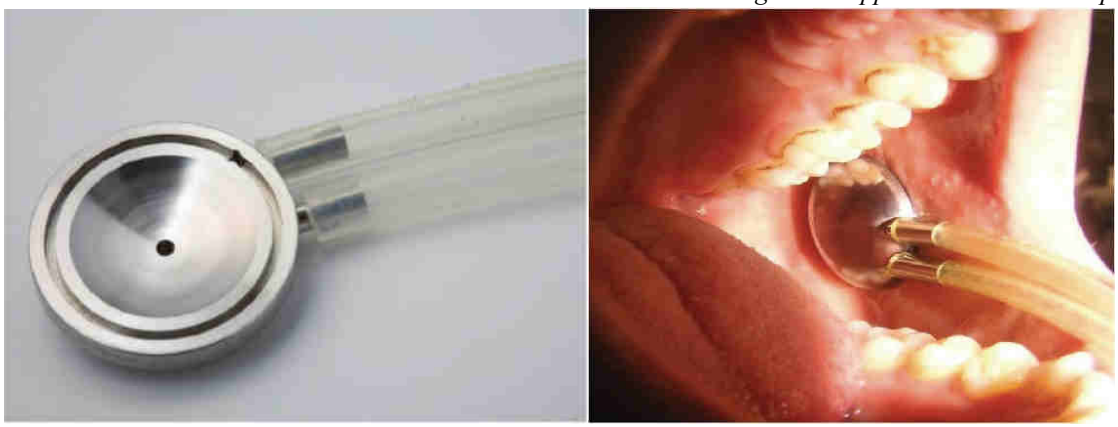


*Figure 49 Photographie d'un appareil de Carlson (45).*

- Collecte de la salive submandibulaire

La méthode la plus simple pour collecter la salive de la glande submandibulaire, consiste à bloquer l'orifice excréteur avec un coton pendant plusieurs minutes. Puis la salive sous pression sera récupérée avec une seringue ou une micropipette directement.

Il existe également un appareil similaire à l'appareil de Carlson, mais le site de prélèvement ne permet pas une collecte facile et peut induire des blessures.(45)

- Collecte de la salive des glandes mineures

Il est possible de collecter la salive produite par les glandes mineures. Du papier absorbant est utilisé au niveau de palais et de la lèvre pour réaliser ce prélèvement.

## C. *Les différents types de biomarqueurs salivaires*

Les biomarqueurs salivaires peuvent être de différents types et provenir du génome, du transcriptome, du microbiome, du protéome ou du métabolome.

- Le Protéome

Le protéome regroupe l'ensemble des protéines produites par les cellules de la salive. Ce sont ces protéines qui assurent ses différents rôles, (énoncés précédemment) et qui participent ainsi à l'homéostasie de la cavité buccale. Malheureusement ces protéines sont très instables. Elles sont soumises à de fréquentes modifications, compromettant souvent leur utilisation en laboratoire. Il existe tout de même un moyen de stabiliser ces protéines à l'aide d'un inhibiteur de protéase et ainsi conserver en l'état ces protéines salivaires. (43)

Ces protéines sont identifiées principalement par l'électrophorèse et la spectrométrie de masse. A l'aide de ces techniques, il est par exemple possible de doser une protéine d'un prélèvement salivaire d'un patient « malade », et de comparer sa présence chez un patient « contrôle ». (48)

L'étude de Xiao et al (48) a permis de référencer 3 protéines qui sont significativement présentes chez des patients atteints d'un cancer de la langue. (Sensibilité 89% et spécificité 92%). D'autres études considèrent une protéine comme biomarqueur de la parodontite chronique ou d'autres cancers oraux.

- Le Transcriptome

Les brins d'ARNm et de micro ARN constituent le transcriptome. Ces derniers sont produits par tous types de cellule qui proviennent du fluide gingival ou des glandes salivaires. Chez un patient malade, la transcription de ces brins peut être altérée. C'est la raison pour laquelle ils peuvent jouer un rôle dans le diagnostic de plusieurs pathologies. Des études réalisées par Zhang et al (49) ont permis d'identifier 4 biomarqueurs significatifs présents dans les stades primitifs du cancer du pancréas.(Sensibilité 90% , spécificité 95%).

- Le métabolome

Le métabolome regroupe l'ensemble des petites molécules (faibles poids moléculaires) d'une cellule ou d'un tissu donné. L'identification et la quantification de ces dernières constituent le métabolomique. Ces molécules sont des peptides, des acides nucléiques, acides organiques ou encore des peptides, qui peuvent être utilisés comme biomarqueurs. (43)

Sugimoto et al (50) en 2010 réalisent une étude sur plusieurs métabolites considérés comme potentiels biomarqueurs des cancers du sein, du pancréas et de maladies parodontales.

- Le microbiome

Le microbiome ou microbiote correspond à l'ensemble des bactéries et autres microorganismes contenu dans la cavité buccale. La flore bactérienne salivaire est une des plus variée de par son exposition au milieu extérieur. Ainsi en utilisant des techniques de séquençages bien précises, il va être possible d'identifier, de quantifier et d'analyser le comportement de ces micro-organismes en cas d'atteintes pathologiques. (43)

De nombreux auteurs comme Mager en 2005 (51) ont analysés la présence de trois bactéries, *(Capnocytophaga gingivalis, Prevotella melaninogenica and Streptococcus mitis)* suspectées d'être marqueurs d'un diagnostic de carcinome épidermoïde orale avec une sensibilité et une spécificité de 80% et 82% respectivement.

- Le génome

La dernière famille de biomarqueurs de la cavité buccale, est l'ensemble du génome. En effet, des brins d'ADN présents dans la salive peuvent être extraits, séquencés ou amplifiés si besoin. Ces brins d'ADN sont souvent soumis à des modifications importantes lors de la présence d'un processus tumoral.(43) L'ADN tumoral peut être décelé dans les stades les plus précoces pour anticiper le diagnostic, traiter au plus vite et limiter les métastases. Viet et Schmidt (52) compare la méthylation d'un ADN dans la salive de patients présentant un carcinome épidermoïde orale, avec celui de patients sains. Une différence assez significative en ressort avec une sensibilité et une spécificité variable (62-77% et 83-100%).

## 2. Biomarqueur du carcinome épidermoïde oral

De nombreux scientifiques se penchent depuis des années vers la recherche d'un biomarqueur salivaire du carcinome épidermoïde oral. Malheureusement, un des facteurs les plus limitants de cette recherche est le nombre de cas exploitables. Les quelques cas diagnostiqués de carcinome épidermoïde ne permettent pas de réaliser une étude significative et de confirmer la spécificité du biomarqueur en question. De plus le taux de survie à 5 ans de 50% laisse un court temps d'exploitation.

### a. *Interleukine 8 (IL8 ou CX-CL8)*

L'interleukine 8 ou IL8 est une cytokine de la famille des chimiokines. Cette molécule provient des cellules épithéliales et joue un rôle dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles du système immunitaire, par la création d'un gradient chémotactique (chémoattraction). Elle fait donc partie du protéome.

De nombreuses études décrivent l'IL8 comme un potentiel facteur prédisposant à la métastase de certains cancers, (mélanome, rein, pancréas, tube digestif) ou encore comme un facteur participant à la croissance tumorale. Ainsi l'IL8 est donc une protéine majeure dans le développement de certaines tumeurs, et pourrait servir de biomarqueur diagnostic.

L'IL8 a souvent fait l'objet d'analyse pour le carcinome épidermoïde orale. La plupart des études se focalisent uniquement sur la sensibilité et la spécificité pour le carcinome épidermoïde. L'étude que nous allons détailler, réalisé par Rajkumar et co en 2014 (53) intègre un groupe de patients diagnostiqués d'une lésion potentiellement maligne, (LMP) (stade de lésions précancéreuses).

Ainsi l'étude prospective porte sur la comparaison du taux d'IL8 chez des patients présentant un carcinome épidermoïde orale (OSCC), une lésion potentiellement maligne (LMP), et les patients d'un groupe contrôle sain.

- Critères d'inclusion et d'exclusion

- Groupe contrôle

Les sujets du groupe contrôle ont été recrutés parmi le personnel soignant du SRM Dental College and Hospital à Chennai en Inde. Les patienrs recrutés répondent aux critères suivants : entre 18 et 65 ans, homme ou femme ne présentant aucune maladie chronique, pathologie orale infectieuse ou inflammatoire ; sans sècheresse buccale causée ou non par un syndrome, ou de difficultés à collecter la salive. Les femmes enceintes et en période d'allaitement sont également exclues.

- Groupe LMP

Les patients de ce groupe sont issus de la patientèle du SRM General Hospital et de certaines cliniques privées. Ils ont été recrutés selon les critères suivants : entre 18 et 91 ans, homme ou femme sans aucune pathologie buccale (ulcère, gingivite, parodontite ou inflammation) ou systémique et avec une suspicion clinique d'une lésion potentiellement maligne non traitée (Leucoplasie ou Fibrose sous muqueuse). Une analyse histologique des lésions a confirmé les diagnostics des lésions malignes, pour inclure 100 patients dans le groupe LMP dont la salive et le sang ont été prélevés.

- Groupe OSCC

Les patients de ce groupe sont également issus du SRM General Hospital et de certaines cliniques privées selon les critères suivants : entre 18 et 91 ans, homme ou femme, présentant un diagnostic clinique d'un carcinome épidermoïde orale n'ayant subi aucun traitement. Après confirmation par analyse histologique de la lésion, la salive et le sang des sujets ont été prélevés pour ainsi constituer un groupe de 100 patients.

- Prélèvements salivaires et sanguins

- Collecte de la salive

Les prélèvements salivaires ont tous été réalisés le matin entre 9 et 11h. Après avoir vérifié les conditions de prélèvements (ne pas manger ou boire une heure avant), puis s'être rincé la bouche 5 minutes. La salive a été collectée passivement pendant 10 minutes puis centrifugée 10 minutes à 4°C et conservé à -80°C pour les futurs analyses.

- Prélèvements sanguins

5 mL de sang ont été prélevés à tous les patients par le biais d'un prélèvement sanguin veineux classique, puis centrifugés 10 minutes à 4°C et conservés sous -80°C.

- Analyse clinique et histologique

L'analyse anatomopathologique des lésions précancéreuses et des carcinomes a permis de classifier ces lésions selon différents moyens. Ainsi un gradient histologique selon le stade de la lésion sera exploitable et comparable lors de l'analyse.

-WD ou Well Differentiated = Bien différencié

-MD ou Moderately Differentiated = modérément différencié

-PD ou Poorly Differentiated = Légèrement différencié

Durant l'étude, l'anamnèse réalisée sur tous les patients a permis de classer les différents cas selon, les facteurs de risque associés, la localisation de la lésion ainsi que sa classification TNM (Figure 50).

| Category | Control | PML group | | OSCC |
|---|---|---|---|---|
| | | Leukoplakia | OSMF | |
| **Subjects** (n) | 100 | 50 | 50 | 100 |
| **Age range** (years) | 21-65 | 21-90 | 21-70 | 21-90 |
| **Sex**: Male | 65 | 29 | 42 | 68 |
| Female | 35 | 21 | 8 | 32 |
| **Habits**: | | | | |
| Tobacco chewing | - | 28 | 42 | 34 |
| Smoking | - | 7 | - | 14 |
| Smoking & chewing | - | 14 | 8 | 38 |
| Smoking & alcohol | - | 1 | - | 9 |
| Alcohol only | - | - | - | 5 |
| **Site of Lesion** | | | | |
| Buccal mucosa | - | 21 | 31 | 64 |
| Vestibule | - | - | 4 | - |
| Buccal mucosa & Vestibule | - | 20 | 15 | - |
| Alveolar mucosa | - | 3 | - | 11 |
| Palate | - | 2 | - | 4 |
| Tongue | - | 4 | - | 19 |
| Lip | - | - | - | 2 |
| **Histological differentiation of OSCC** | | | | |
| Well differentiated (WD) | - | - | - | 36 |
| Moderately differentiated (MD) | - | - | - | 31 |
| Poorly differentiated (PD) | - | - | - | 33 |
| **TNM Staging of OSCC patients** | - | - | - | |
| Stage I | - | - | - | 32 |
| Stage II | - | - | - | 32 |
| Stage III | - | - | - | 25 |
| Stage IV | | | | 11 |

ACCEPTED MANUSCRIPT

*Figure 50 Classification clinique et histologique des groupes d'études*

- Mesure de l'IL8

Le taux d'IL8 est déterminé à l'aide d'un kit ELISA qui révèle, au contact du prélèvement, une coloration dont l'intensité mesurée est proportionnelle au taux d'IL8 présent. Ainsi le résultat s'exprime en pg/mL de salive ou de sérum.

- Résultats

- Taux d'IL8

Les premiers résultats concernent le taux d'IL8 présent dans la salive et le sérum des trois groupes d'études. Comme le montre la figure 51, le taux d'IL8 présent dans le sérum du groupe OSCC est significativement plus élevé que celui du groupe LMP ($p<0,05$) et que celui du groupe contrôle ($p=0,01$). De plus le taux d'IL8 du groupe LMP est également significativement plus élevé que chez les patients du groupe contrôle ($p<0,01$).

Concernant l'étude salivaire, le constat est identique. La figure 52 montre bien que le taux d'IL8 salivaire des patients du groupe OSCC, est significativement plus élevé que le taux du groupe LMP ($p<0,01$) et que celui du groupe contrôle ($p<0,001$).

*Figure 51 Graphique des taux d'IL8 dans la sérum*

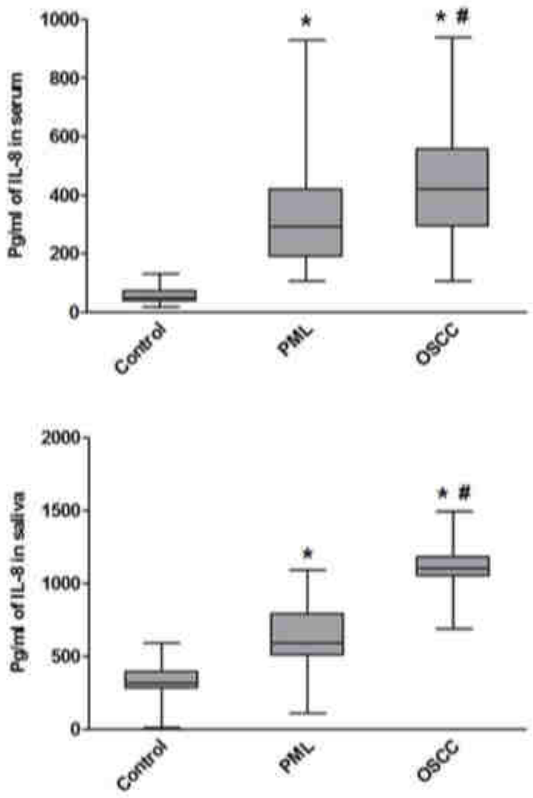



*Figure 52 Graphique des taux d'IL8 dans la salive*

- Sensibilité et spécificité

Le tracé graphique de la figure 53 permet de constater la différence entre l'utilisation de la salive et du sérum pour le diagnostic. La courbe ROC est une courbe qui représente le taux de vrais positifs en fonction du taux de faux positifs. L'aire sous la courbe ou AUC, permet ainsi d'interpréter la fiabilité d'un biomarqueur. Plus l'AUC se rapproche de 1, plus le test sera performant. Dans notre étude, pour un taux salivaire d'IL8 de 950pg/mL, l'AUC est de 0,971. La sensibilité et la spécificité sont donc respectivement de 85% et 93%. Pour un taux d'IL8 moins important dans le sérum, (400pg/mL) les résultats sont moins bons avec une sensibilité et une spécificité respective de 58% et 72% avec une AUC de 0,821.

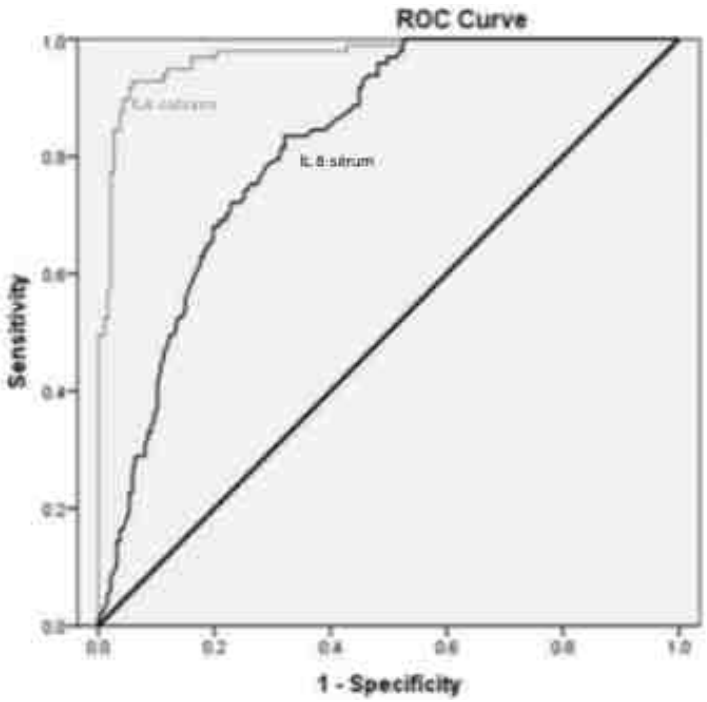



*Figure 53 Courbe ROC Spécificité/Sensibilité*

- Taux d'IL8 en fonction du gradient histologique

Pour les 100 patients atteints de carcinome épidermoïde (groupe OSCC), une analyse comparative du taux d'IL8 a été faite pour les trois degrés de différenciations cités précédemment (WD, MD et PD). Ainsi les résultats montrent une différence significative en fonction du gradient histologique. Plus la lésion est différenciée, moins il y aura d'IL8. Les deux graphiques révèlent le même résultat pour la salive et le sérum. (Figure 55 et 56)

*Figure 54 Taux d'IL8 salivaire en fonction du gradient histologique*

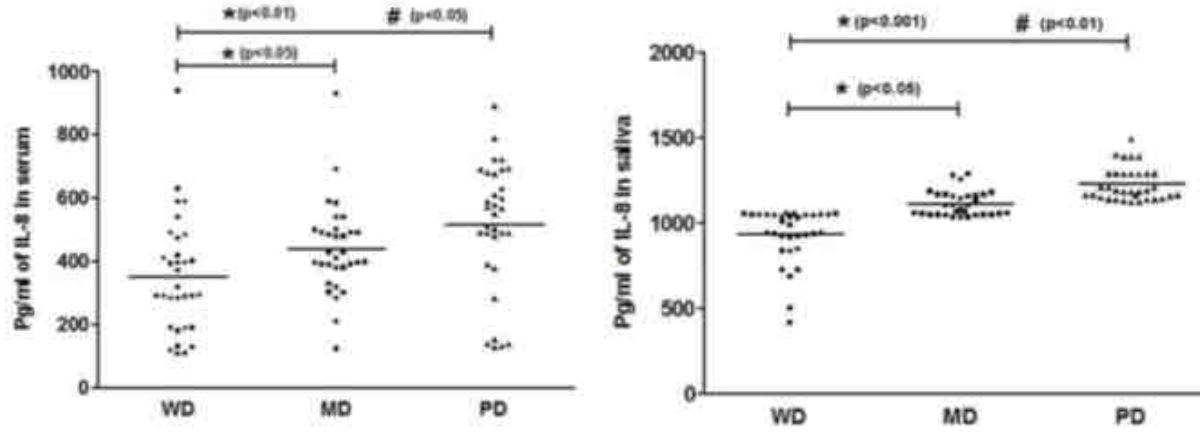



*Figure 55 Taux d'IL8 dans le sérum en fonction du gradient histologique*

- Taux d'IL8 entre le groupe LMP et OSCC Stade I

Pour étoffer l'étude, une comparaison du taux d'IL8 entre le groupe LMP et celui du groupe OSCC Stade T1 a été réalisée. Les résultats (Figure 56 et 57) révèlent une augmentation du taux d'IL8 pour le groupe OSCC Stade T1 dans la salive et dans le sérum. Cet argument alimente ainsi le caractère spécifique de l'IL8 pour le diagnostic du carcinome épidermoïde.

*Figure 56 Taux d'IL8 du sérum pour le groupe LMP et TNM 1*

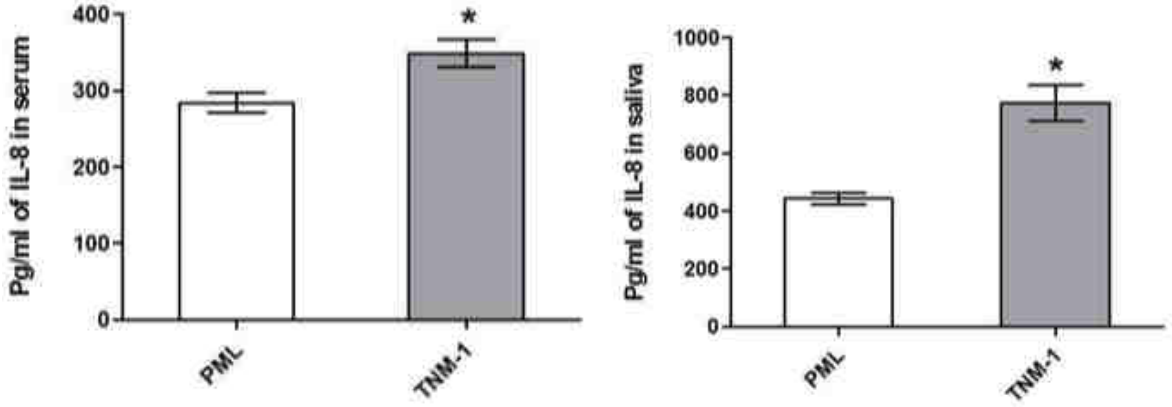
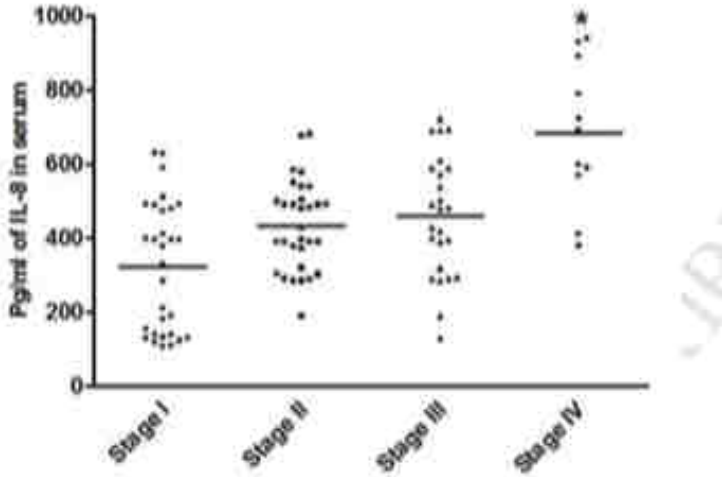



*Figure 57 Taux d'IL8 salivaire pour le groupe LMP et TNM 1*

- Taux d'IL8 en fonction de la classification clinique (Stade I à IV)

Le taux d'IL8 présent chez les patients atteints de carcinome épidermoïde sont également référencés en fonction du stade clinique de la lésion. Ainsi une comparaison entre les différents stades est faite. La figure 58 nous illustre le taux d'IL8 pour les quatre stades cliniques (I à IV). Les résultats montrent un taux d'IL8 du sérum significativement augmenté pour les tumeurs en stade IV ($p<0,05$) comparé aux autres stades. Pour les stades I à III, aucune différence significative n'a été révélée.

*Figure 58 Taux d'IL8 du serum en fonction du stade clinique du carcinome*




Aucune différence n'a été démontrée lors de l'analyse du taux d'IL8 des carcinomes de différents stades cliniques dans la salive.

- Interprétation des résultats

Cette étude rassemble plusieurs analyses concernant notre sujet. L'ensemble de ces données permet de bien comprendre la problématique du diagnostic du carcinome épidermoïde. C'est une des rares études qui compare le taux de biomarqueurs de deux fluides en fonction de la pathologie mais aussi en fonction de son stade clinique et histologique.

Le premier volet d'analyse concerne le taux global d'IL8 dans le sérum et dans la salive. Aux vues des résultats, une présence accrue d'IL8 dans les deux fluides semble être quasiment systématique pour les groupes LMP et OSCC, avec un taux plus élevé pour le groupe OSCC. La sensibilité et la spécificité respective de 85% et 93%, nous révèlent tout de même un taux de faux positifs non négligeable de 15%, mais un taux de faux négatifs de seulement 7% pour l'IL8 salivaire. Pour le sérum la sensibilité et la spécificité tombent à 58% et 72% respectivement, ce qui reflète une erreur diagnostic

trop fréquente. Il s'agirait donc de se pencher vers le dosage des IL8 salivaires pour parvenir à établir un diagnostic d'un carcinome épidermoïde par cette méthode. La HAS impose une sensibilité supérieure à 95%, ainsi qu'une spécificité supérieure à 98% pour considérer le test comme un TROD, (Test rapide d'orientation diagnostic) réalisable par les professionnels de santé.

Le second volet de l'étude porte sur la comparaison du taux d'IL8 en fonction du stade de la lésion. Cette analyse semble pertinente afin de savoir à partir de quel stade, le diagnostic sera possible. Le premier élément de réponse se trouve dans l'analyse du taux d'IL8 en fonction du gradient histologique. Il semblerait que le taux d'IL8 soit à son pic lors des premiers degrés de différentiations (PD). Ce constat ne fait qu'alimenter d'anciennes études (54,55) portant sur l'implication de l'IL8 dans le développement des cellules tumorales. Il serait donc possible de détecter la présence d'IL8 dès les premiers stades tumoraux pour établir un diagnostic anticipé et permettre un gain de temps considérable dans la prise en charge.

L'étude portant sur la comparaison du taux d'IL8 en fonction de la classification clinique (TNM) ne donne malheureusement pas de résultats concluants. En effet, le constat est qu'il n'existe quasiment aucune différence significative du taux d'IL8 entre les 4 différents stades à l'exception du stade IV dans le sérum.

La dernière étude consiste à comparer les taux d'IL8 des groupes LMP et OSCC en stade T1. Ces deux stades sont difficiles à distinguer cliniquement, sans l'aide d'une biopsie. Les résultats montrent un taux d'IL8 significativement plus élevé en stade T1 qu'en stade LMP. Il serait donc même possible de déterminer un seuil d'IL8, au-dessus duquel le diagnostic serait établi.

Toute cette étude a évidemment des limites à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord, le nombre de cas étudié est relativement faible pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité de l'IL8 en tant que biomarqueur. Il faudrait réitérer cette étude sur des échantillons de plusieurs milliers de patients pour valider cette hypothèse. De plus, il serait judicieux d'inclure dans l'étude, des patients atteints d'autres lésions précancéreuses comme l'erythroplasie ou le lichen plan. Une diversité géographique des patients inclus, renforcerait également les résultats de l'étude. Enfin, toutes ces analyses ont été faites sans prendre en compte l'effet du tabac sur la cavité buccale. Cependant, le nombre de fumeurs dans chacun des groupes semble

être quasiment équivalent. De plus une étude publiée par Rathnayake en 2013 (56), ne révèle aucun impact de la cigarette sur le taux d'IL8 salivaire.

Pour conclure, cette étude nous révèle tout de même des résultats intéressants et exploitables concernant l'IL8. L'incidence et le taux de survie du carcinome épidermoïde étant faible à travers le monde, il est donc difficile de mener des études performantes et concluantes. Cependant l'IL8 semble être détectable dès le début du développement tumoral, ce qui permettrait un diagnostic et une prise en charge anticipé réduisant la probabilité d'aggravations futures.

## b. *Autres études*

| Études | Molécules | Type de biomarqueurs | Observations |
|---|---|---|---|
| Gonçalves Andréia Souza et al., 2015 (57) | - IL 10<br>- HLA-G<br>- TGF-β1 | → Protéome | Seul l'IL 10 montre une augmentation significative, dans les stades précoces, chez les patients OSCC avec p=0,038 |
| Kaur, Politis et Jacobs, 2016 (58) | - 8-hydroxy-2-deoxyguanosine<br>- Malondialdehyde (MDA) | → Marqueurs métaboliques | Les concentrations de ces molécules se révèlent toutes deux élevées chez les patients OSCC avec p<0,005. Les spécificités et sensibilités de ces dernières ne dépassent pas 80%. |
| Malhotra Rewa et al., 2016 (59) | - Cyfra 21-1 | → Marqueur tumoral | La concentration de Cyfra 21-1 augmente chez les patients OSCC avec une sensibilité et une spécificité d'étude respective de 94% et 84% (p<0,034) |

Ces études, toutes réalisées dans des conditions comparables à l'étude sur l'Interleukine 8, révèlent effectivement une augmentation du taux de biomarqueur étudié, souvent dans les stades précoces du développement tumoral. Ainsi, ces molécules seraient potentiellement candidates à devenir des biomarqueurs exclusifs du carcinome épidermoïde à des fins diagnostic. Malgré des sensibilités et spécificités parfois élevées, le nombre de cas étudiés dans chaque cohorte (moins de 50 patients par groupe) ainsi que l'influence de certains facteurs non pris en compte au sein de l'étude, ne permet pas de conclure sur l'efficacité d'un biomarqueur de ce cancer.

Une étude avec d'avantage de patients atteints, sur plusieurs molécules déjà étudiées, serait nécessaire pour tirer une telle conclusion.

# CONCLUSION

Dans la crise sanitaire dans laquelle nous sommes depuis un an, nous avons tous pu témoigner du caractère indispensable du test diagnostic. Hormis ses atouts épidémiologiques, il est aujourd'hui nécessaire de déceler de manière fiable une atteinte pathologique chez l'homme. En médecine, aucun soin ou traitement ne peut être debuté sans la pose d'un diagnostic cohérent, fiable et justifié.

Le carcinome épidermoïde oral, est un cancer encore très fréquent dans la population mondiale. Ses formes cliniques diverses et variées, notamment selon le stade de la lésion, causent souvent une négligence de la part du patient qui ne s'affole pas. Cependant une seule petite lésion blanchâtre peut engendrer de lourdes conséquences si le diagnostic n'est pas fait à temps. Il est donc nécessaire, comme pour tout type de lésion tumorale, d'améliorer son diagnostic.

Aujourd'hui les fluides salivaires sont capables de nous aiguiller sur certains diagnostics d'infection virale (comme le VIH), de présence de drogue ou même d'une infection au COVID 19 (certains pays utilisent quotidiennement le test salivaire). Ainsi, de par ses nombreux composants détaillés précédemment, la salive est constituée de biomarqueurs qui peuvent être utilisés à des fins diagnostics. Cependant, la fiabilité de ces biomarqueurs doit toujours être prouvée.

Les récentes études de la littérature, ne sont pas parvenues à mettre en exergue un biomarqueur scientifiquement fiable pour le carcinome épidermoïde oral. Malheureusement le fluide salivaire est sujet à de nombreuses variations quotidiennes causées par l'alimentation, la prise de médicaments ou encore le tabac. L'Interleukine 8 et l'interleukine 6 font partie des meilleurs candidats pour devenir biomarqueur diagnostic des cancers oraux. De nombreuses études portant sur d'autres protéines salivaires, ou sur du matériel génétique sont fréquemment réalisées dans des conditions semblables à l'étude sur l'interleukine 8 détaillée précédemment.

De plus, ces dernières montrent souvent une importante augmentation de la concentration de la molécule étudiée durant les premières phases de développement tumoral. Ainsi, dans le cas d'une sensibilité et d'une spécificité assez élevée pour conclure l'efficacité d'un biomarqueur, il sera donc possible de déceler au plus tôt une lésion cancéreuse. L'objectif serait in fine de pouvoir munir les chirurgiens-dentistes

d’un simple test de type ELISA, à réaliser au fauteuil chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque.

Il serait intéressant de reproduire ces études sur un nombre de patients plus élevé, afin d’augmenter la sensibilité de ces analyses. Il est malheureusement difficile d’inclure un nombre important de patients dans ce type d’étude de par son incidence et son taux de survie faible à l’échelle mondiale.

Ainsi, en attendant un véritable biomarqueur, il est nécessaire de former les praticiens, et les futurs praticiens à la détection de ces cancers dans les stades les plus précoces.

Bien qu’étant invasif, la biopsie, précédée d’un diagnostic clinique irréprochable, reste aujourd’hui le gold standard du diagnostic de ces lésions. Cependant nous espérons que la science et les technologies, ne cesseront d’évoluer pour améliorer les diagnostics et les prises en charges de l’ensemble des pathologies.

Faculté
**de chirurgie dentaire**

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

# SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : BENSIMON Arié

Titre de la thèse : Le Diagnostic du carcinome épidermoïde oral par test salivaire

Directeur de thèse : Docteur Sophie BAHI-GROSS

VU
Strasbourg, le : 16.12.2020
Le Président du Jury,

Professeur F. CLAUSS

**Pr François CLAUSS**
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
O-Rares
Maladies Rares Orales et Dentaires
CRMR Coordonnateur

VU
Strasbourg, le : 17 DEC. 2020
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI-GROSS

# BIBLIOGRAPHIE


1. H. Tarragano. Cancers de la cavité buccale. - Du diagnostic aux appplications thérapeutiques. 2008.
2. Dr Patrick Katz. Anatomie des glandes salivaires [Internet]. Disponible sur: http://www.glandesalivaires.com/anatomie-des-glandes-salivaires-2/
3. Netter Franck H. Atlas of Human Anatomy. 3e éd. 2003.
4. Orban BJ, Bhaskar SN, éditeurs. Orban's oral histology and embryology. 11th ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1991. 489 p.
5. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. The Journal of Prosthetic Dentistry. févr 2001;85(2):162-9.
6. Fenoll-Palomares C, Muñoz-Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, et al. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. Rev esp enferm dig [Internet]. nov 2004 [cité 11 févr 2020];96(11). Disponible sur: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082004001100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. PAPARELLA M.M. Basic sciences and related principles (Otolaryngology 1). 3e éd. 1991.
8. Azevedo LR, De Lima AAS, Machado MÂN, Grégio AMT, de Almeida PDV. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. The Journal of Contemporary Dental Practice. mars 2008;9(3):72-80.
9. Devoise L, Dallel R. Salivation. In: Médecine Buccale. EMC; 2010.
10. Pellat B. Salive et milieu buccal. In: Médecine Buccale. EMC; 2010.
11. Park M-S, Chung J-W, Kim Y-K, Chung S-C, Kho H-S. Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva. Oral Dis. mars 2007;13(2):181-6.
12. Themes UFO. 5. Cutting Instruments [Internet]. Pocket Dentistry. 2015 [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: https://pocketdentistry.com/5-cutting-instruments/
13. Kumar B, Kashyap N, Avinash A, Chevvuri R, Sagar MK, Shrikant K. The composition, function and role of saliva in maintaining oral health: A review. :6.
14. Proctor GB, Carpenter GH. Salivary Secretion: Mechanism and Neural Regulation. In: Ligtenberg AJM, Veerman ECI, éditeurs. Monographs in Oral Science [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2014 [cité 11 févr 2020]. p. 14-29. Disponible sur: https://www.karger.com/Article/FullText/358781

15. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(2):197-212.

16. Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. Archives of Oral Biology. déc 2006;51(12):1055-60.

17. C.W Cummings. Otolaryngology : Head and neck surgery  Salivary glands, oral cavity/oropharynx, neck. St. Louis; 1986.

18. Nagler RM, Hershkovich O. Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile. Archives of Oral Biology. janv 2005;50(1):7-16.

19. Dawes C. Effects of Diet on Salivary Secretion and Composition. J Dent Res. juin 1970;49(6):1263-72.

20. Dmd IY. Prognostic Factors of Survival Rate in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical, Histologic, Genetic and Molecular Concepts. :6.

21. Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Internet]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/content/download/63256/569357/file/Estimation-nationale-incidence-mortalite-par-cancer-France-1980-2012-Partie-1-V2.pdf

22. Garrana R, Shangase S, Mohangi G. Oral Squamous Cell Carcinoma, a growing problem. 73:4.

23. Johnson N. Tobacco Use and Oral Cancer: A Global Perspective. Journal of Dental Education. 2001;65(4):12.

24. Santos H, dos Santos T, Paz A, Cavalcanti Y, Nonaka C, Godoy G, et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. Med Oral. 2016;e151-6.

25. Wang M, Xiao C, Ni P, Yu J-J, Wang X-W, Sun H. Correlation of Betel Quid with Oral Cancer from 1998 to 2017: A Study Based on Bibliometric Analysis. Chin Med J (Engl). 20 août 2018;131(16):1975-82.

26. Informations C. Chique de bétel (Pinlang) [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: https://chine.in/guide/chique-betel-pinlang_3876.html

27. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). Annals of Oncology. oct 2008;19(10):1681-90.

28. Human papilloma virus in oral cancer [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206237/

29. Neville BW, éditeur. Oral and maxillofacial pathology. 3. ed. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier; 2009. 968 p.

30. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncology. avr 2009;45(4-5):317-23.

31. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. TODENTJ. 10 août 2012;6(1):126-30.

32. Neville BW, Chi AC, Jeter M. A red lesion on the palate. J Am Dent Assoc. nov 2006;137(11):1537-8.

33. Lombardi T, Samson J. Transformation maligne sur cheilite actinique chronique chez un sujet roux. Med Buccale Chir Buccale. nov 2013;19(4):273-4.

34. Gauzeran D. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. 2014.

35. Bolesina N, L. F, de Blanc SAL, A. R, Alicia M. Oral Squamous Cell Carcinoma Clinical Aspects. In: Ogbureke KUE, éditeur. Oral Cancer [Internet]. InTech; 2012 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: http://www.intechopen.com/books/oral-cancer/oral-squamous-cell-carcinoma-clinical-aspects

36. Jean-Jacques Mazeron, Georges Noël, Jean-Marc Simon. Les cancers de la cavité buccale. Bulletin du Cancer. 2000;87(12):39-48.

37. Dhanda J, Uppal N, Chowlia H, Opie N, Al-Qamachi L, Shelat D, et al. Features and prognostic utility of biopsy in oral squamous cell carcinoma: Utility of Biopsy in Oral SCC. Head Neck. avr 2016;38(S1):E1857-62.

38. Oral Soft-Tissue Biopsy: An Overview | jcda [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: https://jcda.ca/article/c75

39. Green F L. AJCC Cancer Staging Manual. 8th éd. 2017.

40. Lasrado S, Moras K, Pinto GJO, Bhat M, Hegde S, Sathian B, et al. Role of concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck cancers. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(10):4147-52.

41. Gharat SA, Momin M, Bhavsar C. Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for Prevention and Therapy. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2016;33(4):363-400.

42. Research C for DE and. About Biomarkers and Qualification. FDA [Internet]. 28 juin 2019 [cité 22 avr 2020]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/cder-biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification

43. Zhang Y, Sun J, Lin C-C, Abemayor E, Wang MB, Wong DTW. The emerging landscape of salivary diagnostics. Periodontology 2000. 2016;70(1):38-52.

44. Henson B, Wong D. Collection, Storage, and Processing of Saliva Samples for Downstream Molecular Applications. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 26 juill 2010;666:21-30.

45. Priya Y, Prathibha M. Methods of collection of saliva-A Review [Internet]. 2017 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Methods-of-collection-of-saliva-A-Review-Priya-Prathibha/36ae47f793d98c3a99b8a28ee53e9cf0b32be58f

46. Wong DT. Salivary Diagnostics. John Wiley & Sons; 2009. 321 p.

47. Dhillon M, M Raju S, S Mohan R, Tomar D. Efficacy of Transcutaneous Electric Nerve Stimulation on Parotid Saliva Flow Rate in Relation to Age and Gender. J Dent (Shiraz). sept 2016;17(3):164-70.

48. Xiao H, Zhang L, Zhou H, Lee JM, Garon EB, Wong DTW. Proteomic Analysis of Human Saliva From Lung Cancer Patients Using Two-Dimensional Difference Gel Electrophoresis and Mass Spectrometry. Mol Cell Proteomics [Internet]. févr 2012 [cité 27 avr 2020];11(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3277759/

49. Zhang L, Farrell JJ, Zhou H, Elashoff D, Akin D, Park N-H, et al. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer. Gastroenterology. mars 2010;138(3):949-957.e1-7.

50. Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. Metabolomics. mars 2010;6(1):78-95.

51. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. J Transl Med. 7 juill 2005;3:27.

52. Viet CT, Schmidt BL. Methylation array analysis of preoperative and postoperative saliva DNA in oral cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. déc 2008;17(12):3603-11.

53. Rajkumar K, Nandhini G, Ramya R, Rajashree P, Kumar AR, Anandan SN. Validation of the diagnostic utility of salivary interleukin 8 in the differentiation of potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinoma in a region with high endemicity. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. sept 2014;118(3):309-19.

54. Huang S, Mills L, Mian B, Tellez C, McCarty M, Yang X-D, et al. Fully humanized

neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma. Am J Pathol. juill 2002;161(1):125-34.

55. Xie K. Interleukin-8 and human cancer biology. Cytokine Growth Factor Rev. déc 2001;12(4):375-91.

56. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. J Clin Periodontol. févr 2013;40(2):140-7.

57. Gonçalves AS, Arantes DAC, Bernardes VF, Jaeger F, Silva JM, Silva TA, et al. Immunosuppressive mediators of oral squamous cell carcinoma in tumour samples and saliva. Human Immunology. janv 2015;76(1):52-8.

58. Kaur J, Politis C, Jacobs R. Salivary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde, vitamin C, and vitamin E in oral pre-cancer and cancer: diagnostic value and free radical mechanism of action. Clin Oral Invest. mars 2016;20(2):315-9.

59. Malhotra R, Urs AB, Chakravarti A, Kumar S, Gupta VK, Mahajan B. Correlation of Cyfra 21-1 levels in saliva and serum with CK19 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma. Tumor Biol. juill 2016;37(7):9263-71.

BENSIMON (Arié) – Le Diagnostic du carcinome épidermoïde par test salivaire

(Thèse : 3ème cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2021 ; N° 9)

N° 43.22.21.09

Résumé : Le carcinome épidermoïde est un des cancers les plus répandus avec 354 864 nouveaux cas diagnostiqués en 2018. Le tabac, l'alcool, de mauvais régimes alimentaires, les infections persistantes au papillomavirus humain (HPV) sont des facteurs de risques identifiés. Les hommes, de 50 à 60 ans, sont majoritairement touchés. Le taux moyen de survie globale à 5 ans reste un des plus faible de tous les cancers (50%) malgré les progrès réalisés en chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie. Les chances de survie diminuent avec l'avancée du stade de la tumeur et selon le site de la tumeur.

Il a été démontré qu'une prise en charge appropriée et précoce des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, donne de meilleurs résultats et une chance de survie de 75 à 90%, ainsi qu'une augmentation de la qualité de vie avec des traitements moins invasifs et étendus. Le gold standard actuel du diagnostic des lésions orales reste la biopsie. Il s'agit néanmoins d'une méthode invasive, technique, relativement onéreuse, qui est souvent traumatique pour le patient. La salive est en passe d'offrir une autre alternative... Elle est propre à chaque individu mais est également utilisée, grâce aux technologies modernes, afin d'identifier des marqueurs spécifiques de certaines maladies bactériennes, virales ou systémiques, et dans certaines drogues ou hormones. Sa récupération est moins invasive qu'un prélèvement sanguin ou tissulaire, facile et rapide à prélever, transporter, conserver et à traiter. De plus, la salive résulte d'un filtrat du sang et se trouve au plus proche d'éventuelles tumeurs.

Un biomarqueur idéal, seul ou en association, serait une molécule facile à doser, spécifique de la tumeur ou ayant une concentration différente par rapport à la population saine. Il doit être stable dans le temps et dans le prélèvement analysé, pouvant différencier des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses. Il donnerait une indication fiable quant au diagnostic, à la réponse au traitement et au potentiel de survie du patient, donc à son pronostic global, pendant et après le suivi.

L'objectif de cette thèse sera donc d'essayer de prouver l'efficacité d'un test diagnostique rapide, qui pourra orienter au plus vite un patient atteint de carcinome épidermoïde en milieu hospitalier pour une prise en charge anticipée.

Rubrique de classement : CANCEROLOGIE ORAL

Mots clés : Carcinome épidermoïde, Diagnostic, Salive, Biomarqueurs

Me SH : OSCC, saliva , diagnostic, biomarkers

Jury :

Président : Professeur CLAUSS François

Assesseurs : Docteur BOUKARI Abdessamad

Docteur BAHI-GROSS Sophie

Docteur PEREZ Cyril

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

BENSIMON Arié

3 Passage des acacias

75017 Paris

Adresse de messagerie : bensimon.arie@gmail.com