



HAL
open science

Facteurs de risque des cancers de la cavité orale : à propos des patients non alcoolo-tabagiques

Dora Soltani

► **To cite this version:**

Dora Soltani. Facteurs de risque des cancers de la cavité orale : à propos des patients non alcoolo-tabagiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03097726

HAL Id: dumas-03097726

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03097726>

Submitted on 5 Jan 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2018

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le

par **SOLTANI Dora**

**FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA CAVITÉ ORALE :
À PROPOS DES PATIENTS NON ALCOOLO-TABAGIQUES**

Directeur de thèse : Pr Géraldine LESCAILLE
Co-directeur de thèse : Dr Juliette ROCHEFORT

JURY

M. le Professeur Yvon ROCHE	Président
M. le Docteur Aleksandar DAKIC	Assesseur
M ^{me} la Professeure Géraldine LESCAILLE	Assesseur
M ^{me} la Docteure Caroline MOCQUOT	Assesseur
M ^{me} le Docteur Juliette ROCHEFORT	Assesseur
M. le Docteur Hervé TARRAGANO	Assesseur

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Yvon ROCHE

Président

M. le Docteur Aleksandar DAKIC

Assesseur

M^{me} la Professeure Géraldine LESCAILLE

Assesseur

M^{me} la Docteure Caroline MOCQUOT

Assesseur

M^{me} la Docteure Juliette ROCHEFORT

Assesseur

M. le Docteur Hervé TARRAGANO

Assesseur

M. le Professeur Yvon ROCHE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur d'Etat en Odontologie
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être le président du jury de cette thèse. Je voulais également en profiter pour vous remercier pour vos qualités pédagogiques et humaines.

M. le Docteur Aleksandar DAKIC

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalo-Universitaire

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres du jury. Je vous exprime ma profonde reconnaissance pour vos conseils durant mes stages de clinique.

**M^{me} la Professeure Géraldine
LESCAILLE**

Docteur en Chirurgie Dentaire
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements pour votre confiance et pour avoir dirigé cette thèse. Vous m'avez prodigué tout au long de ce travail les conseils les plus profitables. Vous m'avez appris à prendre du recul sur mon travail et à aborder les différentes questions de manière méthodique. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre patience.

M^{me} la Docteure Juliette ROCHEFORT

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Je vous remercie d'avoir accepté aussi spontanément de participer à la direction de cette thèse. Vous étiez motivante et attentive. Vos encouragements m'ont été précieux lors de la rédaction de ma thèse. Vos lectures attentives et vos remarques précieuses m'ont beaucoup aidées et orientées.

M. le Docteur Hervé TARRAGANO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je suis très heureuse de vous compter parmi les membres du jury. Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Vous avez participé à notre formation. Veuillez trouver ici l'expression de mon entière sympathie.

M^{me} la Docteure Caroline MOCQUOT

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Merci de votre présence au sein de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

Préambule.....	2
1. Chapitre I : Cancer de la cavité orale et facteurs de risque.....	3
1.1. Définition et classification des cancers de la cavité buccale	3
1.2. Epidémiologie des cancers de la cavité orale au niveau mondial et en France.....	6
1.3. Le point sur les facteurs de risque connus	9
1.3.1. Rôle de l'intoxication alcoolo-tabagique.....	9
1.3.2. Rôle des lésions à potentiel malin (LPM).....	11
1.3.3. Autres lésions blanches à risque de transformation maligne.....	13
1.3.4. Rôle du Papillomavirus humain.....	15
1.4. Autres facteurs.....	16
1.4.1. Facteurs de susceptibilité génétique	16
1.4.2. Antécédents familiaux de carcinome épidermoïde.....	17
1.4.3. Antécédents médicaux et chirurgicaux	17
1.4.4. Agents infectieux	19
1.4.5. Radiations ionisantes et radiations UV.....	21
1.4.6. Les facteurs personnels.....	21
1.4.7. Inégalités sociales et cancers (niveau d'étude, profession ou catégorie socioprofessionnelle de l'individu, etc.).....	23
1.4.8. Indice de masse corporelle (la taille et le poids).....	24
2. Chapitre II : Spécificité des cancers non induits par l'alcool et le tabac : un nouveau type de cancer ?	25
2.1. Analyse de la littérature : méthodologie.....	25
2.1.1. Introduction.....	25
2.1.2. Les objectifs.....	25
2.1.3. Matériel et méthode	26
2.1.4. Population d'étude	29
2.1.5. Recueil des données cliniques	29
2.2. Résultats	31
2.2.1. Résultat relatif à l'âge des patients	31
2.2.2. Résultat relatif au sexe des patients	32
2.2.3. Résultat relatif à l'origine ethnique	33
2.2.4. Résultat relatif à la localisation de la tumeur.....	33
2.2.5. Degré de différenciation tumorale	35
2.2.6. Stade d'évolution au moment du diagnostic.....	35
2.2.7. Résultat relatif au pronostic (récurrence, taux de survie à 5 ans).....	36
2.3. Discussion	39
2.4. Conclusion	48
3. BIBLIOGRAPHIE.....	50
Annexes	58

Préambule

Les cancers de la cavité orale (CECO) représentent environ un quart des cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) qui sont à la quatrième place masculine française. Leur pronostic est sombre, puisque le taux de survie n'excède pas 30 % à 10 ans. Bien que ces cancers soient majoritairement associés à une intoxication alcool-tabagique, on observe néanmoins une augmentation de la proportion de ces cancers sans risque associé connu. Le papillomavirus humain (HPV) semble ne pas être associé dans cette localisation orale ; en effet, cette étiologie virale est plus spécifiquement retrouvée dans les cancers de l'oropharynx (amygdales palatines et base de la langue) comme le montrent des études récentes suédoises et américaines.

Bien que les consommations d'alcool et de tabac soient en diminution notamment en France et chez les hommes, on ne note pas de diminution importante de l'incidence des CECO. De façon surprenante, il a été montré que la survenue de ces cancers était en augmentation notamment à un âge jeune (moins de 45 ans) ou avancé (plus de 70 ans). En effet, il a été récemment mis en évidence une augmentation de la proportion de jeunes patients (moins de 50 ans) atteints de ce type de cancer et n'ayant jamais été exposé aux facteurs de risques que sont l'alcool et le tabac (RF-). Au sein de ce groupe, la répartition démographique en genre et en âge semble différer par rapport aux échantillons de patients présentant des comportements à risques (RF+). Ces observations suggèrent une hétérogénéité clinique des cancers de la cavité orale et nous amènent à envisager d'autres facteurs de risques que l'alcool ou le tabac ou que l'HPV, auxquels cette jeune population serait exposée.

L'objectif de ce travail sera de faire le point, d'une part sur les facteurs de risque connus de la cancérogénèse orale, ainsi que sur les cancers de la cavité orale chez les patients sans facteur de risque identifié à travers une analyse de la littérature récente.

1. Chapitre I : Cancer de la cavité orale et facteurs de risque

1.1. Définition et classification des cancers de la cavité buccale

Les cancers de la cavité orale (CECO) représentent environ 25 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Ce sont des carcinomes épidermoïdes dans 95 % des cas. Le carcinome épidermoïde oral est défini comme un cancer issu de l'épithélium squameux stratifié lié souvent à l'intoxication alcoolo-tabagique. Il affecte le plus fréquemment la lèvre inférieure, la langue et le plancher de la bouche et se présente sous différentes formes cliniques d'agressivité variable : on note essentiellement les formes ulcéreuses, végétantes, ulcéro-végétantes et fissuraires.

Les cancers de la cavité orale sont codifiés dans la classification internationale des maladies dans sa 10^{ème} révision (CIM-10) qui est publiée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et a pour objectif de préciser la localisation anatomique de l'atteinte cancéreuse. Ces codes sont universels et permettent de partager les données sanitaires à travers le monde.

(C00-C06) : Tumeurs malignes de la cavité buccale

- (C00) Néoplasie maligne de la lèvre
 - (C00.0) Lèvre supérieure, bord libre
 - (C00.1) Lèvre inférieure, bord libre
 - (C00.2) Lèvre, sans précision, bord libre
 - (C00.3) Lèvre supérieure, face interne
 - (C00.4) Lèvre inférieure, face interne
 - (C00.5) Lèvre, sans précision, face interne
 - (C00.6) Commissure des lèvres
 - (C00.8) Lésion à localisations contiguës de la lèvre
 - (C00.9) Lèvre, sans précision

- (C01) Tumeur maligne de la base de la langue

- (C02) Tumeur maligne de la langue, parties autres et non précisées
 - (C02.0) Face dorsale de la langue
 - (C02.1) Pointe et bords latéraux de la langue
 - (C02.2) Face inférieure de la langue
 - (C02.3) Deux tiers antérieurs de la langue, sans précision
 - (C02.4) Amygdale linguale
 - (C02.8) Lésion à localisations contiguës de la langue
 - (C02.9) Langue, sans précision

- (C03) Tumeur maligne de la gencive
 - (C03.0) Gencive supérieure
 - (C03.1) Gencive inférieure
 - (C03.9) Gencive, sans précision

- (C04) Tumeur maligne du plancher de la bouche
 - (C04.0) Plancher antérieur de la bouche
 - (C04.1) Plancher latéral de la bouche
 - (C04.8) Lésion à localisations contiguës du plancher de la bouche
 - (C04.9) Plancher de la bouche, sans précision

- (C05) Tumeur maligne du palais
 - (C05.0) Voûte palatine
 - (C05.1) Voile du palais
 - (C05.2) Luette
 - (C05.8) Lésion à localisations contiguës du palais
 - (C05.9) Palais, sans précision

- (C06) Tumeur maligne de la bouche, parties autres et non précisées
 - (C06.0) Muqueuse de la joue
 - (C06.1) Vestibule de la bouche
 - (C06.2) Région rétromolaire
 - (C06.8) Lésion à localisations contiguës de la bouche, parties autres et non précisées
 - (C06.9) Bouche, sans précision

La classification en TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (**Tableau 1**) est fondée sur l'extension anatomique de l'atteinte cancéreuse selon 3 critères :

- T : Taille de la tumeur
- N : Implication des ganglions lymphatiques
- M : Progression à distance

Tumeur T		
Tx	Tumeur primitive non déterminée	
T0	Tumeur non détectable	
Tis	Tumeur in situ	
T1	Tumeur dont le plus grand axe est < ou = à 2 cm	
T2	Tumeur dont le plus grand axe est > 2 cm et < ou = à 4 cm	
T3	Tumeur dont le plus grand axe > 4 cm	
T4	Tumeur s'étendant aux structures anatomiques voisines à la tumeur initiale : os sous-jacent, musculature de la langue, plans cutanés, sinus maxillaire.	
Ganglions N		
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral < ou = à 3 cm dans son plus grand axe	
N2	Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm et < ou = à 6 cm dans son plus grand axe ou métastases ganglionnaires multiples toutes < ou = à 6 cm	
	N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique > 3 cm mais < ou = à 6 cm
	N2b	Métastases homolatérales multiples toutes < ou = à 6 cm
	N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales toutes < ou = à 6 cm
N3	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans son plus grand axe	
Nx	Adénopathie non déterminée	
Métastases M		
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Métastases présentes	
Mx	Métastase non déterminée	

Tableau 1 : La classification en TNM des cancers de la cavité buccale

Selon les localisations tumorales la combinaison des trois repères TNM permet d'établir un stade (de I à IV) plus synthétique :

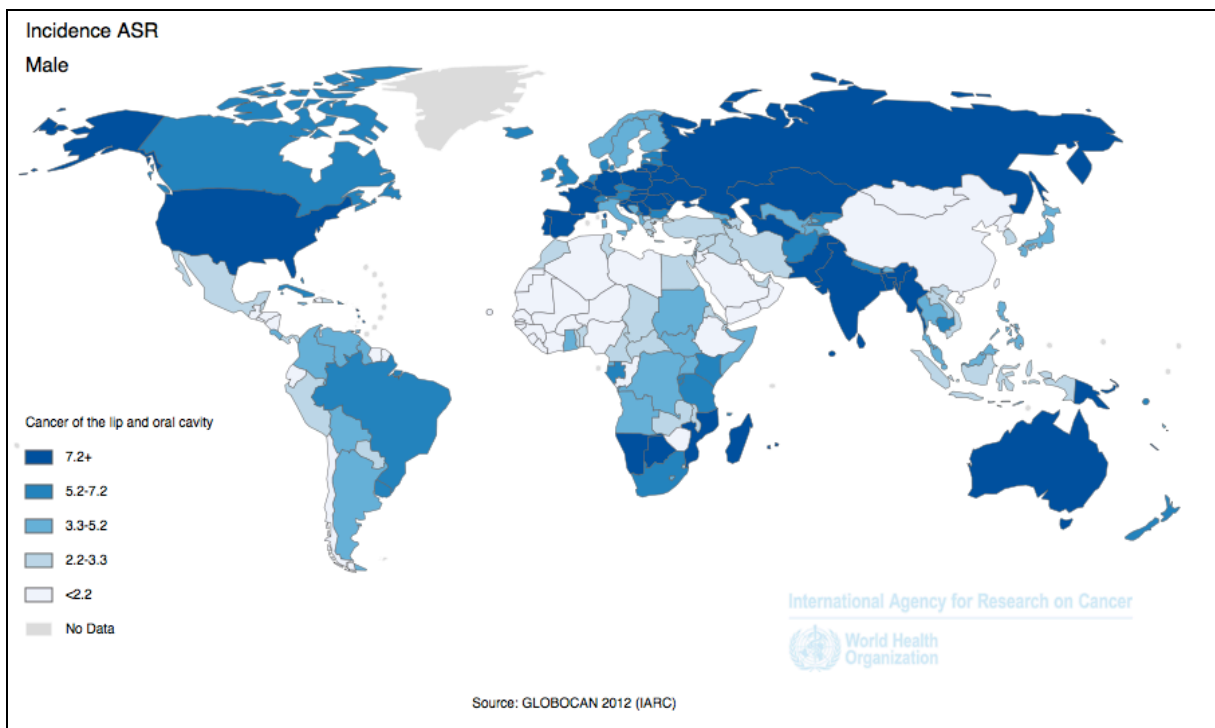
- **Stade 0** : Tis, N0, M0.
- **Stade I** : T1, N0, M0.
- **Stade II** : T2, N0, M0.
- **Stade III** : T3, N0, M0 ou T1 à T3, N1, M0.
- **Stade IVa** : T4, N0 ou N1, M0 ou T1 à T4, N2, M0.
- **Stade IVb** : T4, Tout N, M0 ou Tout T, N3, M0.
- **Stade IVc** : Tout T, Tout N, M1.

1.2.Épidémiologie des cancers de la cavité orale au niveau mondial et en France

Les cancers de la cavité orale constituent un problème de santé publique majeur comptant environ 300 000 nouveaux cas dans le monde par an dont près des deux tiers touchent les hommes (Ferlay et al. 2015 ; de Castro Junior et al. 2016). Ils se situent au 4^{ème} rang des cancers masculins en France.

A l'échelon mondial, les taux d'incidence varient entre les différentes régions du monde (**Figure 1**). Les plus élevées sont retrouvées en Europe de l'Ouest (France et Angleterre), le sud de l'Asie, le sud de l'Afrique, l'Australie ainsi que certaines régions du Pacifique notamment la Mélanésie (Parkin et al. 2005 ; Majchrzak et al. 2014).

La France présente une incidence très élevée par rapport au reste du monde d'environ 45 % des cancers des VADS ce qui la place au 1er rang européen.



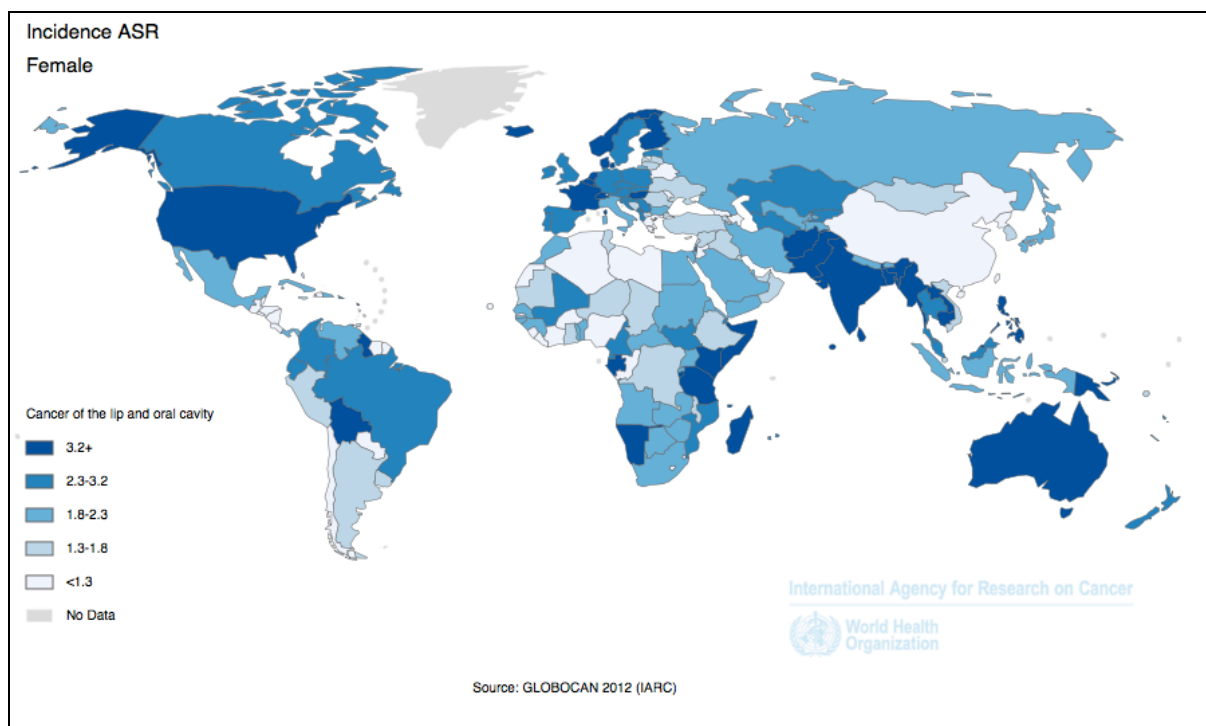


Figure 1. Taux d'incidence mondiale du cancer de la cavité orale chez l'homme et chez la femme (source GLOBOCAN 2012).

Dans le monde entier, 145 000 décès ont eu lieu soit 1,8 % du total mondial du au cancer, dont 77 % dans les régions les moins développées (**Figure 2**).

Nombres Population	Incidence	Mortalité
	Pays développés	100,823
Pays en voie de développement	199,550	11,2040

Tableau 2 : Taux d'incidence et de mortalité à cause du cancer de la cavité orale par niveau de développement.

Malgré des taux d'incidences élevées ; dans les pays développés par rapport au reste du monde ; les taux de mortalité sont comparativement plus bas, inférieurs à la moitié de l'incidence (**Tableau 2**) en raison d'un bon taux de survie.

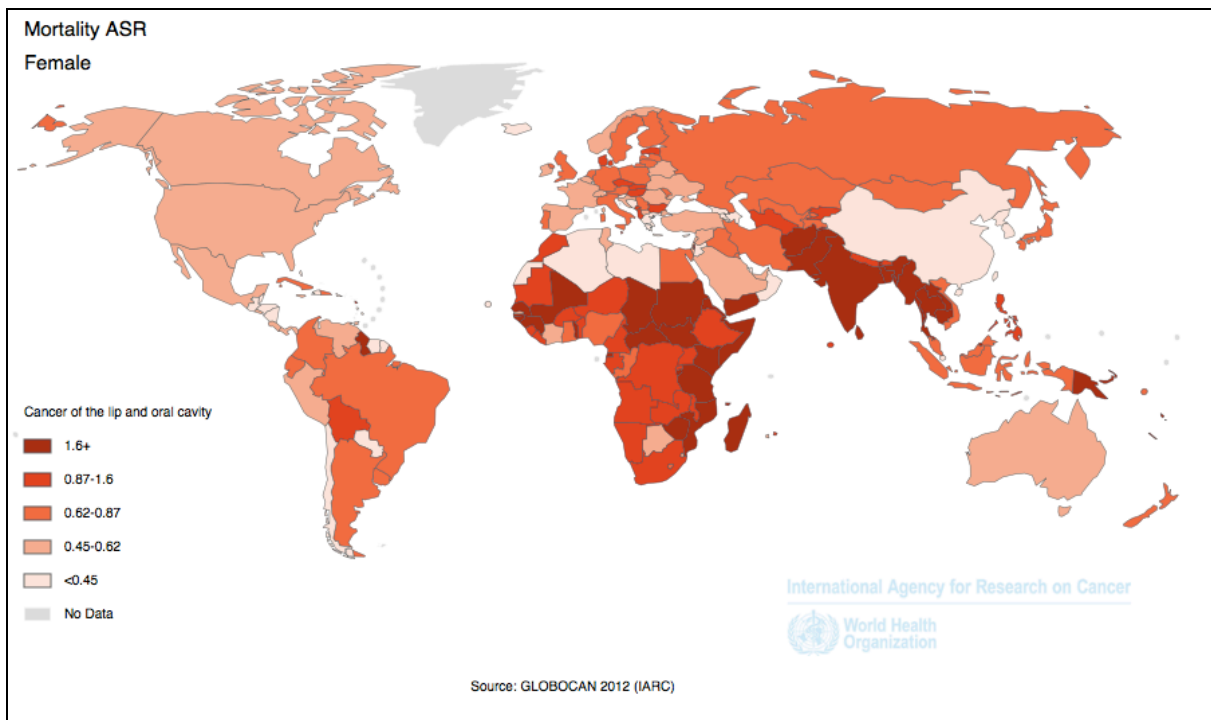
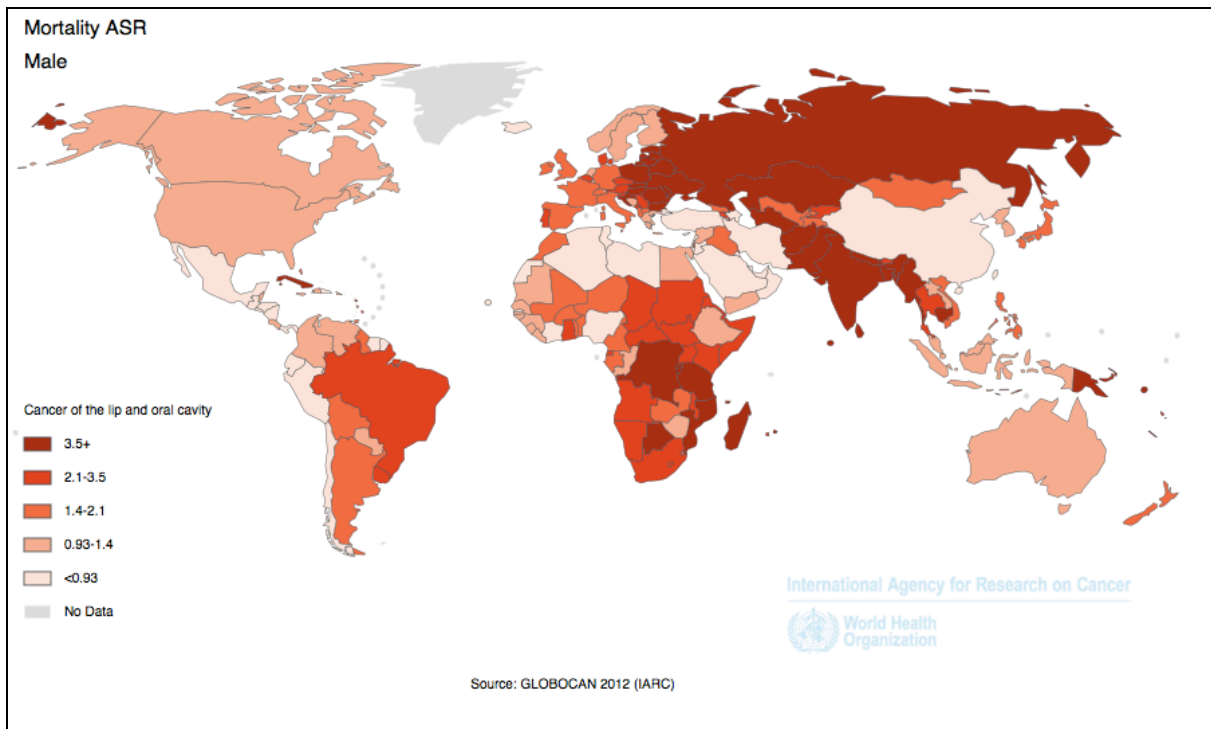


Figure 2. Taux de mortalité mondiale du cancer de la cavité orale chez l’homme et chez la femme (Source GLOBOCAN 2012*).
GLOBOCAN: Global Burden of Cancer Study

1.3. Le point sur les facteurs de risque connus

1.3.1. Rôle de l'intoxication alcool-tabagique

1.3.1.1. Consommation de tabac

Le tabac est incontestablement l'agent le plus cancérigène. Sous toutes ses formes, il est responsable, à hauteur d'au moins 80 %, des carcinomes épidermoïdes. Il agirait de trois façons (57) :

- par ses composants toxiques et notamment la nicotine qui agit sur le système vasculaire donnant des spasmes vasculaires ;
- par ses composants carcinogènes, En effet, la fumée du tabac contient de puissants agents mutagènes (benzopyrène, nitrosamines, acroléine...) ainsi que des substances irritantes (phénol, acétone...), qui peuvent induire une inflammation chronique, elle-même à l'origine de possibles mutations génétiques ;
- par la température de la fumée inhalée, qui constitue une sorte d'agression thermique certaine. Un type particulier de tabagisme « le reverse smoking » illustre l'effet néfaste de la température sur la muqueuse buccale. Il consiste à fumer avec l'extrémité incandescente des cigares ou des cigarettes dans la bouche, produisant des lésions dans la muqueuse palatine avec un risque accru de cancer. Le plus grand nombre de fumeurs inversés se trouve dans certaines régions de l'Inde, mais cette habitude est également pratiquée dans certains pays d'Amérique latine, en Sardaigne et aux Philippines.

L'influence du type de tabac n'est pas clairement établie. Il est communément admis que la chique prédispose le plus aux cancers de la bouche. Une étude indienne confirme que la consommation de tabac confectionné traditionnellement (la chique, la bidî et le tabac à priser appelé Snuff aux USA) sont fortement associés au risque de cancer de la bouche et notamment au niveau des gencives (Sankaranarayanan et al. 1989). De plus, dans ce cadre, des chercheurs ont investigué à travers une méta-analyse la relation de la bidî avec les cancers de la cavité buccale ; ils concluent que le risque est triplé par rapport aux non-fumeurs (OR=3,1 pour un intervalle de confiance 95 %) (Rahman et al. 2003).

En outre, l'exposition au tabagisme passif appelé 'Second Hand Tobacco Smoke' surtout au cours de l'enfance (< 16 ans) joue un rôle principal dans le développement des cancers des VADS (Gupta et al. 2017). Mais il semble que son effet sur la cavité buccale est minime

voir nul.

1.3.1.2. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool est associée de façon dose-dépendante à une augmentation de l'incidence des cancers de la cavité orale.

Une méta-analyse récente incluant 28 études cas-témoins couvrant 45 ans, a démontré que le risque est significativement élevé pour une consommation modérée à sévère. Les ORs respectifs sont de 2.28 et 3.93 (IC 95 % ; $p < 0.001$) (Zhang et al. 2015).

De plus, l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer était plus forte chez les personnes d'Amérique et d'Europe comparée à celles d'Asie, ce qui suppose qu'il y a plus de buveurs dans l'occident.

Dans ce cas-là, il faut accorder plus d'attention aux effets nocifs de l'alcool.

Les résultats issus de cette méta-analyse sont représentés dans la (**Figure 3**) et résument l'association entre la dose d'alcool journalière ingérée et le risque de cancer de la tête et du cou.

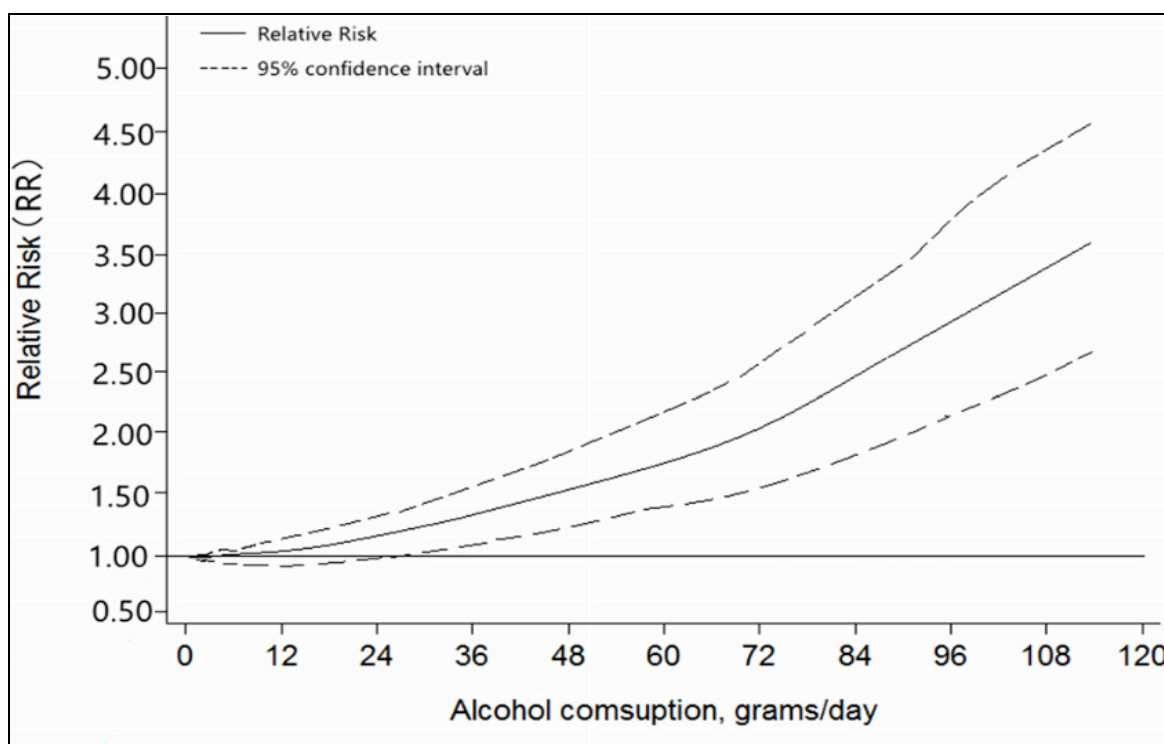


Figure 3 : Le risque de cancer de la tête et du cou en rapport avec la quantité d'alcool consommée quotidiennement.

1.3.1.3. Association alcool-tabac

Il est admis que les consommations d'alcool et de tabac ont des effets indépendants et conjoints significatifs sur le développement du cancer buccal. Des études observationnelles montrent que ces effets sont plus qu'additifs :

- Gupta et al montrent que l'effet combiné du tabac et de l'alcool multiplie par 12 le risque de cancer (Gupta et al. 2017) ;
- Ferreira Antunes et al dans une large étude, montrent un effet multiplicatif de cette association compris entre 8 et 12 (Ferreira Antunes et al. 2013).

1.3.2. Rôle des lésions à potentiel malin (LPM)

Le terme LPM est utilisé dans la littérature pour désigner la modification morphologique d'un tissu présentant un risque accru de développement d'un cancer (WHO publication, 1978). Aussi, ces lésions ne sont pas malignes au moment de leur diagnostic.

L'appellation LPM est une nouvelle terminologie utilisée depuis 2007 qui regroupe les états précancéreux et les lésions précancéreuses anciennement définies par l'OMS en 1978. Sur le plan clinique, elles revêtent différents aspects. On distingue plusieurs lésions à potentiel malin : les leucoplasies, les érythroplasies, la chéilite actinique, le lichen plan, la leucoplasie verruqueuse proliférative et la fibrose orale sous-muqueuse.

1.3.2.1. Leucoplasie/ leucokératose/ kératose tabagique

Le terme leucoplasie est attribué par le groupe d'étude des lésions buccales précancéreuses de l'OMS pour désigner tout aspect blanchâtre de la muqueuse buccale qui ne peut être enlevé par grattage. Cette lésion ne présente aucune étiologie physique ou chimique, à l'exception de la consommation du tabac. (Ben Slama et al. 2009 ; Gayathri et al. 2015 ; Piette et Reychler 2016).

A l'échelle mondiale, son incidence annuelle est estimée d'environ 2 % et leurs taux de transformation maligne est de 1 %. Par conséquent, le cancer buccal touche à peu près 20/100.000 personnes par an (van der Waal 2009).

Les leucoplasies les plus à risque de dégénérescence maligne sont les suivantes (Zimmer 2010):

La kératose tabagique de la muqueuse buccale est principalement induite par le tabac. Elle touche la partie superficielle de l'épithélium. On lui distingue deux aspects cliniques :

- la leucoplasie homogène : à faible risque de transformation maligne ;
- la leucoplasie non homogène : à haut risque de transformation maligne.

1.3.2.2. La leucoplasie verruqueuse proliférative (PVL)

Le terme de 'leucoplasie verruqueuse proliférative' a été introduit en 1985 par Hansen et al (Hansen et al. 1985). Il remplace le terme de 'papillomatose orale floride' qui était utilisé mais qui a ensuite disparu de la littérature. La PVL est une prolifération simultanée de multiples leucoplasies homogènes ou inhomogènes. Il s'agit d'une lésion à risque de dégénérescence dit « quasi obligatoire » car le cancer survient de manière inévitable à plus ou moins long terme. De plus, son taux de récurrence est très élevé. D'après Abadie et al, 71,2 % des PVL récidivent ou progressent vers un carcinome épidermoïde (Abadie et al. 2015). Le taux de mortalité lié à la PVL est élevé. Pentenero et al ont rapporté dans une analyse systématique de la littérature que près d'un tiers des patients sont décédés (Pentenero et al. 2014). C'est pour ces raisons que les auteurs préconisent de considérer la PVL d'emblée comme un cancer de bas grade de malignité.

1.3.2.3. Erythroplasie

L'érythroplasie est la lésion ayant le potentiel de transformation maligne le plus important. C'est une lésion rouge plus rare que la leucokératose. Elle se présente sous forme d'une plaque érythémateuse d'aspect velouté uniforme, souvent étendue et bien limitée. Elle atteint principalement le palais mou mais aussi le plancher buccal et la face interne de la joue. Sur le plan histologique, il y a une atrophie épithéliale souvent sévère. Cette lésion est à dégénérescence quasi systématique (Barnes et al. 2005).

1.3.2.4. Fibrose orale sous muqueuse

La fibrose sous muqueuse est une lésion à haut risque de transformation maligne. Elle affecte principalement les populations de l'Inde et du Sud-Est de l'Asie et y constitue un problème de santé publique (Chaturvedi et al. 2013). En effet, dans ces régions, la chique des feuilles de bétel contenant la noix d'arec est une pratique courante depuis le jeune âge. Hazarey et al dans une large étude en Inde, montrent une augmentation de la prévalence annuelle de cette maladie qui passe de 2,42 pour 1000 en 2000 à 6,42 pour 1000 en 2004 et la présente comme une habitude ancrée dans la culture indienne (Hazarey et al. 2007).

Cliniquement, elle se présente sous la forme d'une lésion indurée de la muqueuse buccale souvent accompagnée d'une ouverture restreinte de la bouche.

1.3.3. Autres lésions blanches à risque de transformation maligne

1.3.3.1. Lichen plan buccal (LPB)

Le lichen plan buccal est une dermatose inflammatoire chronique d'étiologie inconnue. Il affecte 1 à 4 % de la population mondiale, avec une prédilection pour les adultes (quatrième et cinquième décennies) ainsi que les femmes âgées (Fitzpatrick et al. 2014 ; Casparis et al. 2015). Il est caractérisé sur le plan clinique par des papules cutanées et dans la plupart des cas, un réseau kératinisé réticulé au niveau muqueux. Il touche principalement la muqueuse buccale, moins souvent le bord latéral de la langue et la gencive.

Histologiquement, il consiste en un infiltrat sous-épithélial dit « en bande » à prédominance lymphocytaire qui détruit progressivement les assises cellulaires profondes de l'épithélium et forme des corps hyalins apoptotiques (Dugre 2015).

Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé en 1997, le LPB se présente sous plusieurs formes cliniques :

- la forme réticulée ;
- la forme érosive ;
- la forme atrophique.

D'après certains auteurs, entre 0.07 % et 12.5 % des lésions seraient susceptibles de dégénérer en carcinome épidermoïde (Dugre 2015). Des controverses demeurent quant au potentiel de dégénérescence du LPB. En effet, il semblerait que les transformations malignes surviendraient majoritairement sur des lésions dites « lichénoïdes », qui sont des lésions inflammatoires chroniques histologiquement mal définies associées à un aspect lichénien du fait de la présence d'un infiltrat inflammatoire sous-jacent. Une méta-analyse récente regroupant 57 études montre un risque de transformation maligne plus élevée dans les cas de lésion lichénoïde par rapport au LPB (2.5 % vs 1.1 %) (Aghbari et al. 2017).

L'évolution vers la malignité du LPB est majorée par les consommations de tabac et d'alcool ou par l'infection à l'hépatite C. Le LPB érosif est le plus décrit dans la littérature pour son potentiel de dégénérescence maligne. Il s'agit de la forme la plus souvent rencontrée chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC positifs). L'association entre VHC et le LPB a fait l'objet d'une intense controverse durant les vingt dernières années. Deux méta-analyses récentes concluent à l'existence d'un lien mais qui serait sujet à une variabilité géographique. Alaizari et al affichent une forte prévalence en Egypte (15-20 %) ; les valeurs les plus faibles sont retrouvées au Royaume Uni et dans les pays Scandinave (0.01-0.1 %) (Alaizari et al. 2016). Pour Lodi et al, les patients ayant un LPB ont 5 fois plus de chance d'être VHC positifs (OR :4,85 ; IC 95 %) et les patients VHC positifs ont un risque élevé d'avoir un LPB (OR :4,47 ; IC 95 %) (Lodi et al. 2010). Porter et al sont les premiers à publier un cas de carcinome épidermoïde de la cavité orale chez un patient VHC positif associé au LP érosif étendu aux muqueuses labiales supérieure et inférieure, la gencive libre et attachée et la langue (Porter et al. 1997). L'augmentation du taux de transformation maligne retrouvé chez les patients VHC serait donc directement reliée à l'aspect clinique des lésions considérées plus qu'à la présence de cette comorbidité.

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer le mécanisme de transformation maligne du LPB. La plus plausible stipule que l'inflammation chronique entraînerait des dommages sur l'ADN : il y a production d'oxyde nitrique par les cellules inflammatoires qui par un effet oxydatif, induit la formation de 8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxo-dG). Ce composé provoque le phénomène de la transversion des nucléotides G-T favorisant la carcinogénèse (Aghbari et al. 2017).

1.3.3.2. Stomatite congestive alcool-tabagique

Elle résulte d'une double intoxication tabagique et éthylique. Il s'agit d'une kératose où l'érythème prédomine.

1.3.3.3. Kératose actinique de la lèvre inférieure

Les chéilites actiniques (CA) sont des affections qui touchent les lèvres et principalement la lèvre inférieure. Une étude épidémiologique de 1998 sur les effets des radiations sur l'homme rapporte que 95 % des CA affectent la lèvre inférieure (Ron 1998). Elle est causée par une exposition chronique au soleil et aux rayons ultraviolets artificiels et concerne le plus souvent les personnes qui travaillent à l'extérieur comme les marins et les agriculteurs. Les lèvres sont plus vulnérables que la peau en raison de leur nature histologique. Elles présentent un épithélium plus fin, une couche mince de kératine, une plus faible quantité de mélanine et de moindres sécrétions des glandes sébacées et sudoripares (Vieira et al. 2012).

Dans une étude de cas ; Wood et al expliquent que les ultraviolets entraînent une altération moléculaire au sein des kératinocytes à l'origine d'une instabilité génomique. D'autres mutations génétiques peuvent survenir et donner une transformation maligne de la CA (Wood et al. 2011).

Cliniquement elle est caractérisée par des lésions atrophiques, érosives et pouvant avoir des aspects blanchâtres. L'épithélium du vermillon peut être atrophique ou hyperplasique avec perte de la bordure nette de la lèvre.

1.3.4. Rôle du Papillomavirus humain

Le HPV, est un virus à ADN, faisant partie de la famille des Papillomaviridae, avec plus de 50 sous-types. La participation du HPV dans la carcinogenèse orale et oropharyngée a d'abord été proposée par Syrjanen et al (Syrjänen et al. 1983). Le sous-type 16 est systématiquement incriminé et son mécanisme d'action est très bien élucidé dans la littérature (Toner et O'Regan 2009a; Salem 2010; Rushatamukayanunt et al. 2014 ; Rivera 2015).

En effet, l'infection HPV fait intervenir deux agents oncogènes appelés oncoprotéines E6 et E7. Celles-ci participent conjointement à l'immortalisation des cellules cibles qui sont les kératinocytes. E7 dégrade la protéine suppresseur de tumeur du rétinoblastome (Prb) conduisant à la synthèse et la prolifération accrue de l'ADN. L'oncoprotéine E6 quant à elle, induit l'inactivation du facteur de transcription p53 altérant ainsi ses capacités anti-prolifératives et apoptotiques.

Le HPV est un facteur de risque reconnu de cancer des VADS, notamment des amygdales et de la base de la langue (Kreimer et Chaturvedi 2011). Une étude récente suédoise montre une

augmentation remarquable de l'incidence des cancers des amygdales pour les sujets HPV+ (79 %) contre une diminution de la proportion des cancers HPV- comparée aux valeurs retrouvées dans d'autres études depuis les années 70 (23 %) (Näsman et al. 2009).

Le rôle du HPV dans l'apparition du cancer de la cavité buccale a été discuté dans la littérature au cours des 30 dernières années et reste sujet de controverses. Plusieurs études montrent l'absence de lien entre ce virus et le cancer oral (Salem 2010; Rushatamukayanunt et al. 2014 ; Zafereo et al. 2016).

Ceci s'explique par le manque de définition standardisée des cancers de la cavité buccale. En effet, certains auteurs rattachent certaines structures anatomiques de l'oropharynx à la cavité orale.

1.4. Autres facteurs

1.4.1. Facteurs de susceptibilité génétique

Certaines mutations génétiques héréditaires provoquent des syndromes qui sont heureusement rares et qui comportent un risque accru de cancers buccaux et oropharyngés, y compris :

- l'anémie de Fanconi qui est une affection génétique rare caractérisée par un dysfonctionnement de la moelle osseuse, un syndrome myélodysplasique et une leucémie myéloïde aigüe (Rosenberg et al. 2008; Velleuer et Dietrich 2014). Ses manifestations commencent à un âge précoce et donnent souvent une leucémie ou une anémie. Kutler et al ont réalisé une étude des données fournies par le Registre International de l'Anémie de Fanconi (IFAR) concernant 754 patients présentant ce syndrome. D'après cette étude, l'incidence des cancers de la tête et du cou était de 3 %. La population touchée était jeune ; entre 15 et 49 ans avec une moyenne de 31 ans alors qu'elle est de 53 ans dans la population générale. L'étude indique aussi que le nombre de femmes touchées par ces cancers est 2 fois plus élevé que pour les hommes. Les cancers de la cavité orale sont les plus fréquents (68 %) ; la langue est le site le plus touché suivi de la crête alvéolaire ensuite le trigône rétro-molaire et le plancher buccal et en dernier lieu la muqueuse buccale (Kutler et al. 2003) ;
- le syndrome de Bloom est une atteinte qui est caractérisée principalement par un retard de croissance et une incidence très élevée de cancer ce qui constitue la principale cause de mortalité ;

- la dyskératose congénitale aussi appelée syndrome de Zinsser-Engman-Cole. Cette affection provoque une anémie aplasique et comporte un risque très élevé de cancer de la bouche et de l’oropharynx à un âge précoce.

1.4.2. Antécédents familiaux de carcinome épidermoïde

Une personne risque davantage de développer un carcinome épidermoïde dans la région de la tête et du cou s’il a un antécédent familial de cancer, notamment chez un parent au premier degré (Copper et al. 1995; Majchrzak et al. 2014).

Majchrzak et al propose trois situations pour lesquelles une prédisposition familiale peut être soupçonnée (**Tableau 3**).

Quand une prédisposition familiale est-elle suspectée ?
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Un lien de parenté au premier degré pour le même cancer ou pour un autre cancer ayant des caractéristiques communes. ➤ Deux membres ou plus ayant un lien de parenté au 1^{er} degré avec le même cancer. ➤ Deux membres ou plus ayant un lien de parenté dans deux générations ou plus avec un cancer dans le même site anatomique.

Tableau 3 : Suspicion de prédisposition familiale d’après (Majchrzak et al. 2014).

1.4.3. Antécédents médicaux et chirurgicaux

1.4.3.1. Transplantation d’organes : Réaction du greffon contre l’hôte (GVH)

La GVH est une complication commune des transplantations des cellules souches hématopoïétiques dans les cas de leucémies myéloïdes aiguës et chronique. Cette réaction survient quand l’hôte possède des antigènes d’histocompatibilité différent de ceux du donneur. Elle touche environ 25 à 80 % des survivants à long terme (Fuentes de Araújo et al. 2014 ; Tsushima et al. 2015). La GVH est considérée comme un facteur de risque important pour la carcinogénèse. La cavité orale est le site le plus communément concerné.

Dans une étude japonaise, Yokota et al rapportent que les patients ayant une réaction GVH ont 35 fois plus de risque de développer le CECO que la population générale (Yokota et al. 2012). Les auteurs pensent que le CECO résulte de lésions immunologiques de la muqueuse

buccale par les lymphocytes T et de l'immunodéficience causée par l'utilisation prolongée de médicaments immunosuppresseurs (Fuentes de Araújo et al. 2014).

Cliniquement, la GVH peut causer différentes manifestations orales le plus souvent d'aspect lichénoïdes mais également de type : inflammation, érythème, fibrose avec limitation de l'ouverture buccale, atrophie et dépapillation linguale, hyposalivation et douleur (Montebugnoli et al. 2011 ; Fuentes de Araújo et al. 2014).

1.4.3.2. Médicaments immunosuppresseurs

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli risquent davantage d'être atteintes d'un cancer de la cavité buccale, en particulier de la lèvre. Plusieurs médicaments ont été évoqués dans la littérature et qui inhibent le système immunitaire. Ce sont généralement la Cyclosporine, le Tacrolimus et les corticoïdes (Prednisone) (Fuentes de Araújo et al. 2014). Leur utilisation prolongée entraîne une défaillance du système immunitaire et favoriserait le processus de la carcinogénèse.

Hirai et al avancent des explications éventuelles du mode d'action des médicaments immunosuppresseurs (Hirai et al. 2017):

- ils faciliteraient les infections par des virus oncogènes ;
- a un stade plus avancé, ils empêcheraient l'élimination des cellules anormales mutées.

1.4.4. Agents infectieux

1.4.4.1. Infections VIH

Il y a quelques années, une infection par le VIH aboutissait inéluctablement à la mort. Toutefois, depuis 1995, plusieurs progrès thérapeutiques ont vu le jour et ont permis de diminuer les complications infectieuses. Cela a contribué à prolonger considérablement la survie des sujets atteints. Malgré tout, le cancer cause plus d'un tiers des décès chez les personnes séropositives (Goedert et al. 2016).

L'infection par le VIH détruit les lymphocytes T CD4+ et peut conduire à une immunodéficience sévère et un risque accru de malignité. Certains cancers sont associés à l'infection VIH : le sarcome de Kaposi et le lymphome non hodgkinien.

D'autres cancers peuvent se produire. Une méta-analyse montre que la cavité buccale et l'oropharynx étaient trois fois plus susceptibles d'avoir un cancer chez les personnes vivants avec le VIH (Grulich et al. 2007). Cependant, il n'est pas clair si le cancer résulte d'un dysfonctionnement immunitaire, d'une prédisposition accrue à d'autres facteurs de risque tel que les LPM ou l'infection à HPV.

Le dépistage du cancer peut et devrait faire partie des soins cliniques de routine pour les PVVIH.

1.4.4.2. Syphilis

La syphilis est une infection bactérienne sexuellement transmissible et contagieuse. Elle touche tous les organes de manière générale. Sa localisation buccale est le plus souvent linguale ou labiale. Elle se manifeste au niveau muqueux par une petite érosion indolore et à fond induré appelée « chancre ». Le rôle de l'infection syphilitique dans la carcinogenèse orale n'est pas affirmé. Jusqu'à présent, peu d'études ont été publiées à ce sujet qui est encore à l'origine de controverses. On suppose que la syphilis tertiaire est une lésion précurseur du cancer de la langue (Triegeer et al. 1958).

1.4.4.3. Candidose buccale

Le *Candida* est une levure commensale qui peut devenir pathogène en cas de baisse de l'immunité de l'organisme. Parmi les 9 souches référencées, la souche la plus commune est le *Candida albicans*. Le développement de cette levure opportuniste provoque la candidose.

L'ampleur de cette infection a été évaluée dans une étude épidémiologique aux USA qui estime qu'environ 80 millions de sujets souffrent de candidose chronique.

En France, l'incidence de cette maladie n'a pas été clairement établie. On pense que le tiers de la population est concerné par cette infection et en particulier les femmes.

Récemment, on commence à reconnaître que la candidose chronique joue un rôle significatif dans le développement de cancer oral. Il a été établi que la surinfection d'une lésion leucoplasique par le *Candida* augmente le risque de dégénérescence maligne de cette LPM (Mohd Bakri et al. 2010 ; Gayathri et al. 2015).

1.4.4.4. Agents bactériens

On pense maintenant que les bactéries peuvent jouer un rôle tout aussi important que les autres facteurs de risque dans la carcinogénèse orale. Cette tendance actuelle à croire à l'implication d'agents bactériens a augmenté depuis qu'on a démontré des différences dans le microbiote oral entre les individus normaux et les patients atteints de CECO. Cependant il est possible que ces divergences traduisent une adaptation de la population bactérienne à l'environnement tumoral.

Par exemple, l'*Helicobacter Pylori* a été identifié comme agent cancérigène avéré au niveau du tractus intestinal (Chi et al. 2015; Khajuria et Metgud 2015). Sa présence est élevée chez des sujets atteints de leucoplasies et de lichen plan comparés à des sujets normaux. Il a été retrouvé dans les plaques dentaires supra et sous-gingivales ainsi que dans la salive (Ferguson et al. 2017). Toutefois, les études n'ont pas pu trancher quant à son rôle en tant que facteur de risque indépendant. Il est donc nécessaire d'effectuer de nouvelles analyses plus approfondies.

Par ailleurs, d'autres bactéries ont particulièrement été évoquées par les auteurs. D'après Inaba et al, *Porphyromonas Gingivalis* jouera un rôle promoteur dans le développement du CECO par l'induction des métalloprotéinases matricielles 9 (MMP-9) et la dégradation de la

membrane basale de l'épithélium oral (Inaba et al. 2014). Cette bactérie a également un effet anti-apoptotique en réduisant les taux de la protéine p53 et en modifiant certaines voies de signalisation intra-cellulaire. De même, l'équipe de Chocolatewala propose qu'il est intéressant d'étudier les changements au sein de la flore bactérienne dans les sites tumoraux qui diffèrent significativement des sites sains afin de mieux élucider le rôle des bactéries. Il note des taux élevés de *Prevotella Melaninogenica*, *Staphylococcus Aureus* et de *Veillonella* dans les échantillons prélevés des tumeurs (Chocolatewala et al. 2010).

1.4.5. Radiations ionisantes et radiations UV

Les rayonnements ultraviolets (UV) qui revêtent la plus grande importance sur le plan de la santé sont les UVA (longueurs d'onde comprises entre 100-280 nm) et les UVB (280-315 nm). L'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare qu'une surexposition aux rayonnements UV est un des principaux facteurs de risque de cancer cutané. Au niveau de la cavité buccale, ce sont les lèvres qui sont les plus sujettes à ce risque.

Dans ce cadre, Agrawal et al discutent un certain nombre de sources d'irradiation des tissus buccaux. Pour eux, l'exposition se fait à l'intérieur comme à l'extérieur. Par exemple, les expositions peuvent provenir des soins de blanchiment dentaire, des lampes fluorescentes, des ampoules quartz halogènes et des produits de bronzage cosmétique. Ils démontrent également que pour une même dose de rayonnement reçu, les tissus intra-oraux sont significativement plus vulnérables à la cancérisation comparée aux tissus cutanés (Agrawal et al. 2013).

1.4.6. Les facteurs personnels

1.4.6.1. Expositions professionnelles

Certaines expositions professionnelles sont proposées comme étant à l'origine de cancer, à l'instar de certains produits chimiques spécialement l'amiante, l'acide sulfurique, et le formaldéhyde ou bien les poussières de textile. Cependant, il n'y a pas d'étude pertinente qui montre de telles associations.

Par exemple, une étude qui s'intéresse aux cancers de la cavité buccale liés à l'exposition à l'amiante n'a pas trouvé des résultats significatifs (OR proche ou inférieur à 1) (Huebner et al. 1992).

Toutefois, une étude américaine a pu montrer une association significative entre l'exposition au perchloroéthylène (qui est un composé chimique surtout utilisé pour le nettoyage à sec des tissus) et le cancer de la langue (Ruder et al. 2001).

Enfin, les professions pour lesquelles le risque de cancer de la cavité buccale est le plus significatifs sont pompier, travailleur agricole, pêcheur, ouvrier de la production et de traitement des métaux (Paget-Bailly 2012).

1.4.6.2. Alimentation

De nombreuses études ont démontré qu'une consommation insuffisante de fruits et de légumes accroît le risque de cancer de la cavité buccale. La plus sérieuse est celle du Consortium international d'épidémiologie du cancer de la tête et du cou (INHANCE) ; regroupant 22 études cas-témoins ; qui démontre qu'une alimentation riche en fruits et légumes et pauvre en viande rouge est significativement associée à un risque réduit de cancer de la tête et du cou (Chuang et al. 2012).

1.4.6.3. Hygiène buccale

Il existe un consensus sur l'idée qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut jouer en faveur du développement du cancer oral mais le lien de causalité n'est pas directement établi. Les recherches s'orientent à identifier l'existence d'une corrélation entre le risque d'apparition de cancer oral et un mode de vie peu sain en raison de la consommation alcool-tabagique. Une étude large et récente propose un score d'hygiène buccale calculé à partir de cinq indicateurs qui sont : le port de prothèse, la fréquence de brossage quotidien, le nombre de dents manquantes, la présence de maladie gingivale et la fréquence des visites chez le dentiste. Elle conclue à un risque estimé de 8,9 % de cancer oral pour un score ≤ 2) et que les visites chez le dentiste réduisent de 26 % le risque d'avoir le cancer oral ($p < 0.001$) (Hashim et al. 2016). Chang et al ont pu démontré l'existence d'une forte association entre une mauvaise hygiène buccale et le cancer uniquement chez le groupe des AT en se basant sur le calcul d'un score similaire tenant compte des visites chez le dentiste, brossage quotidien, utilisation de fil dentaire et de bain de bouche. Dans le même contexte, Moreno-Lopez et al notent que le brossage dentaire quotidien ainsi qu'un contrôle annuel chez le dentiste réduisent de manière notable le risque de cancer oral (Moreno-Lopez et al. 2000).

En effet, la consommation alcoolo-tabagique peut être un facteur de confusion dans la détermination de cette forte association. Malgré tout, les auteurs pensent qu'il est important d'étudier le microbiome oral chez cette population exposée. Les bactéries de la bouche se multiplient en raison de la mauvaise hygiène buccale et peuvent potentialiser l'effet de l'alcool et du tabac en produisant un métabolite cancérigène 'l'acétaldéhyde', le même produit de métabolisme de l'alcool dans la bouche (Chang et al. 2013).

1.4.6.4. Statut dentaire et santé parodontale

Certains auteurs évoquent le lien entre le cancer oral et la maladie parodontale (MP). Les résultats d'une méta-analyse de 2013 révèlent que la MP augmente considérablement le risque de cancer de la cavité buccale (OR 3,08, IC 95 %, $p < 0.001$) (Zeng et al. 2013). Toutefois, le mécanisme de la carcinogenèse n'est toujours pas bien élucidé. Des chercheurs pensent que les parodontites ; par un processus inflammatoire chronique ; affaiblissent le système immunitaire et contribuent à la progression tumorale (Eliot et al. 2013). D'autres, croient à l'implication de l'alcool contenu dans les bains de bouche souvent recommandés dans les traitements des MP. En effet, l'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde qui est un reconnu pour être mutagène et cancérigène (McCullough et Farah 2008).

On a également pu montrer que des sujets qui ont rarement ou jamais bu de l'alcool ont des teneurs d'acétaldéhyde salivaire similaires aux buveurs modérés à lourds.

Quant au statut dentaire, on note qu'un mauvais état des dents n'a pas d'incidence sur le développement de cancer oral. Malgré tout, il est fortement conseillé de maintenir une bonne hygiène buccale afin d'optimiser l'état de santé de la bouche.

1.4.7. Inégalités sociales et cancers (niveau d'étude, profession ou catégorie socioprofessionnelle de l'individu, etc.)

Même si le rôle des enjeux sociaux et économiques ne fait plus de doute dans l'explication des inégalités de santé, peu d'études se sont intéressées à l'impact des déterminants socio-économiques dans le développement du cancer de la cavité orale.

Une méta-analyse récente étudie trois paramètres et note que le risque est majoré pour :

- un niveau d'éducation faible (OR 1.85, IC 95 %, $p < 0.001$) ;

- un revenu faible (OR 2.41, IC 95 %, $p < 0.001$) ;
- une catégorie socio-professionnelle défavorisée (OR 1.84, IC 95 %, $p < 0.001$).

Ces facteurs influenceraient les comportements d'hygiène bucco-dentaire. Il est donc important de développer une politique de santé publique afin de limiter l'incidence des cancers de la bouche (Evren et al. 2011 ; Hashim et al. 2016).

1.4.8. Indice de masse corporelle (la taille et le poids)

Plusieurs études confirment une association inverse entre risque de cancer de la cavité orale et l'indice de masse corporelle. Une analyse groupée menée par INHANCE ; est portée sur 17 études cas-témoins ; montre que les sujets ayant un IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ont 2 fois plus de risque de cancer par rapport à ceux ayant un IMC entre $>18,5 \text{ kg/m}^2$ et 25 kg/m^2 . Elle conclue également à une association inverse entre le surpoids ou l'obésité et le risque de cancer (Gaudet et al. 2010). Très peu d'études s'intéressent au mécanisme de la carcinogenèse en relation avec l'IMC. Certaines constatent des taux urinaires élevés de 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) chez les personnes maigres, qui est un marqueur de l'altération de l'ADN suite à un stress oxydatif. Ce dérivé est retrouvé également chez les fumeurs.

2. Chapitre II : Spécificité des cancers non induits par l'alcool et le tabac : un nouveau type de cancer ?

2.1. Analyse de la littérature : méthodologie

2.1.1. Introduction

Cette revue de la littérature se propose d'identifier les paramètres cliniques des lésions cancéreuses de la cavité buccale au sein d'une population bien déterminée de patients, qualifié de sous-groupe ; qui n'ont pas été exposés aux facteurs de risques majeurs communément évoqués dans la littérature. S'agit-il d'un nouveau type de cancer ? Ou bien d'un sous-groupe de patients qui partagent des caractéristiques en commun et dont le nombre se trouve augmenté de manière lente mais inquiétante ? Étrangement, cette augmentation a été notée parallèlement à la diminution de la prévalence de la consommation de tabac et d'alcool dans la population générale. Les auteurs rapportent des taux d'incidence variables au sein de la population jeune allant de 0.4 % à 6 % (Oliver et al. 2000; Llewellyn et al. 2004 ; Hirota et al. 2008 ; Müller et al. 2008 ; Randhawa et al. 2008 ; Beena et al. 2011 ; Udeabor et al. 2012).

Or, les différentes études qui se sont intéressées à ce sujet ne se conforment pas à la même définition de la cavité orale. En effet, les auteurs incluent des structures anatomiques qui appartiennent très souvent à l'oropharynx (comme la base de la langue ou les amygdales linguales), voire l'oropharynx en entier. D'autres auteurs incluent les glandes salivaires dans les cas de cancers oraux. Cela fausse les résultats car d'une part, ceci entraîne un manque de précision dans la détermination des caractéristiques cliniques et épidémiologiques des cancers et d'autre part complique la comparaison des résultats des différentes études publiées.

Compte tenu de ce manque d'uniformité dans la définition de la cavité orale par les auteurs, on focalisera notre observation aux limites définies par les codes de la CIM afin d'optimiser notre analyse.

2.1.2. Les objectifs

Les objectifs de la thèse sont :

- étudier à partir d'une revue de la littérature les facteurs de risque des cancers de la cavité orale en respectant les limites définies par la CIM ;

- identifier des caractéristiques cliniques spécifiques à des patients atteints de cancers de la cavité orale et n'ayant jamais été exposés aux facteurs de risque connus (alcool, tabac et HPV), en particulier le genre, l'origine ethnique, la localisation tumorale, le stade TNM ainsi que le degré de différenciation tumorale ;
- estimer l'agressivité de ce type de cancer en évaluant le pronostic ainsi que les taux de survie des patients atteints ;
- discuter la comparabilité de deux groupes de patients appartenant à des tranches d'âges différentes.

2.1.3. Matériel et méthode

Une recherche a été réalisée sur « PubMed » pour les publications allant jusqu'en 2017 en utilisant comme mots clés « oral cavity cancer ; young patients ; non-smoker ; non-drinker ; elderly ; risk factor ». Nous avons exploré la bibliographie des articles sélectionnés afin de rechercher d'autres études traitant le même sujet.

Nous avons également utilisé les données du Consortium international d'épidémiologie du cancer de la tête et du cou en nous focalisant sur les localisations orales. Aussi, une recherche manuelle à la bibliothèque a été effectuée pour recueillir des données à partir de livres et de traités EMC.

Les critères d'inclusions sont :

- les études cliniques et séries de cas sur les cancers de la cavité orale qui fournissent des données sur l'association de cette localisation anatomique avec les facteurs de risque non connus : antécédents familiaux, facteurs de susceptibilité génétique, IMC, agents infectieux, immunodépression, hygiène buccale, les expositions professionnelles, les radiations ionisantes, etc. ;
- les études rapportant des comparaisons entre les patients alcool-tabagiques et non alcool-tabagiques ;
- les études rapportant des comparaisons entre des patients atteints de cancer de la cavité orale appartenant à des tranches d'âge différentes ;
- les études avec évaluation clinique des tumeurs incluant âge, sexe, site, stade TNM, récurrence, métastase, pronostic et estimation de taux survie ;

- les études avec précision sur la catégorie d'âge des patients atteints de cancer de la cavité orale.

Les critères d'exclusions sont :

- toutes les études cliniques, rapports et séries de cas concernant les tumeurs malignes des localisations extra-orales (les amygdales, l'oropharynx, le rhinopharynx, l'hypopharynx) ;
- les cancers des glandes salivaires principales et des lèvres cutanées ;
- les études couvrant les cancers de la tête et du cou ou des VADS, mais ne signalant pas de résultats distincts des localisations de la cavité buccale (C00-C06) ;
- les études regroupant des sites de la cavité orale avec des sites du pharynx ;
- les études ne remplissant aucun critère d'inclusion.

23 articles sont sélectionnés pour l'analyse : il y a une analyse groupée menée dans le consortium international d'épidémiologie du cancer de la tête et du cou (INHANCE), 9 études rétrospectives, 6 séries de cas, 2 revues de la littérature, 5 études de cohorte et une étude cas-témoin (**Figure 4**).

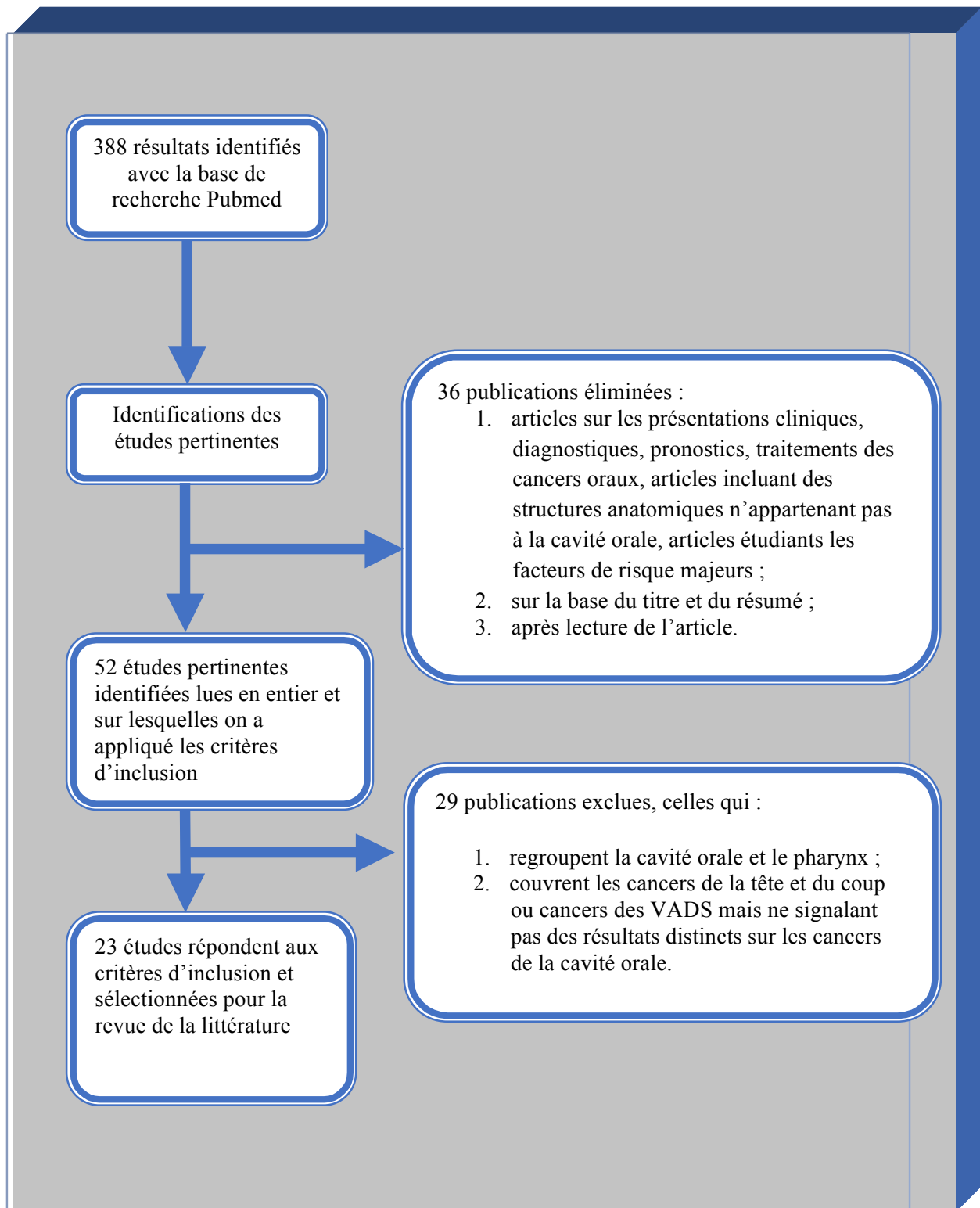


Figure 4 : Stratégie de recherche bibliographique

2.1.4. Population d'étude

Parmi les 23 articles répondants aux critères d'inclusion et d'exclusion on note que les définitions des fumeurs/non-fumeurs et alcooliques /non alcooliques varient considérablement selon les études :

- les patients ont été considérés comme des fumeurs s'ils avaient fumé au moins 100 cigarettes au cours de leur vie ; ou bien au moins une cigarette/ jour durant une année ou bien ceux qui ont consommé des cigares ou des pipes pendant au moins 6 mois (Hashibe et al. 2007). Koch les définit comme ceux qui ont fumé au moins 10 paquets de cigarettes / an (Koch et al. 1999) ;

- les patients ont été considérés comme des buveurs s'ils avaient bu des boissons alcoolisées au moins une fois par semaine pendant 1 an ou plus pendant leur vie ;

- les anciens fumeurs et les buveurs avaient arrêté de consommer pendant au moins 10 ans (Koch et al. 1999). Le groupe de travail INHANCE exige une période d'arrêt de 20 ans (Hashibe et al. 2007) ;

- les non--fumeurs ont été définis comme ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de leur vie (Toporcov et al. 2015) et n'ayant jamais bu d'alcool chaque semaine pendant un an (Dahlstrom et al. 2008). D'autres définissent les non-fumeurs comme étant ceux qui n'ont jamais consommé de tabac de manière régulière (Koch et al. 1999) ;

- dans la plupart des articles, on distingue trois grands groupes de patients en fonction de leurs âges au moment du diagnostic de la tumeur :

- adultes jeunes (< 45 ans) ;
- adultes (>45 ans et < 75 ans) ;
- personnes âgées (> 75 ans) .

2.1.5. Recueil des données cliniques

La **figure 5** montre la répartition géographique des études que nous avons incluses pour notre analyse. Ces études se concentrent essentiellement en l'Europe de l'ouest, aux Etats-Unis et au Brésil. L'intérêt des chercheurs pour le cancer oral au sein de la population non alcoolo-

tabagique traduit une prise de conscience de ce problème de santé vu sa prévalence croissante dans ces régions du monde.

En effet, le Brésil présente les taux d'incidence les plus élevés des cancers oraux chez les hommes comparés aux autres pays de l'Amérique latine (Vargas-Ferreira et al. 2012).

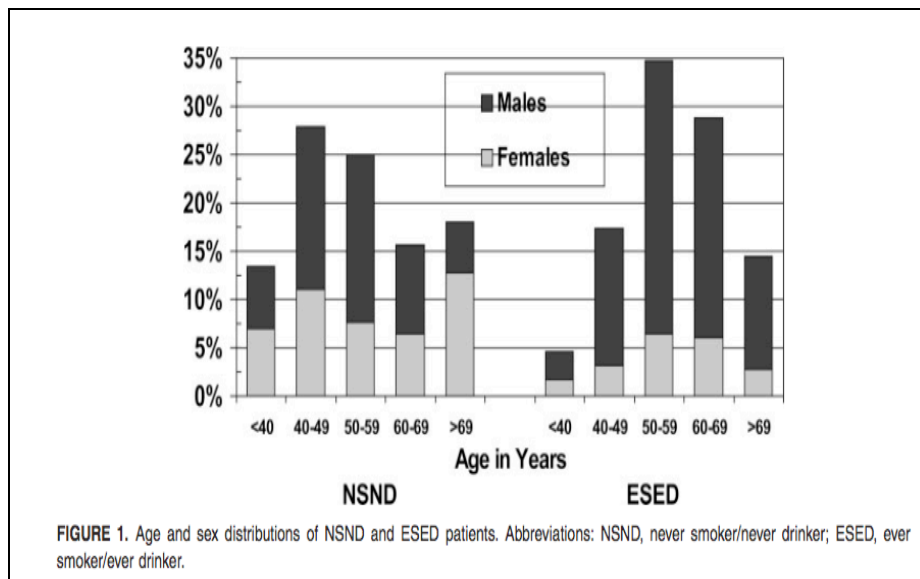


Figure 5 : Répartition géographique des 23 études sélectionnées.

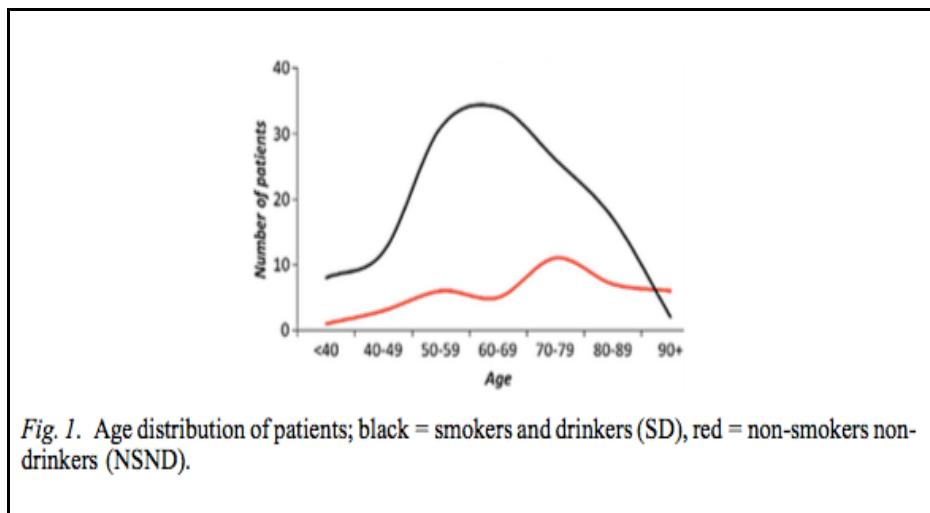
2.2. Résultats

2.2.1. Résultat relatif à l'âge des patients

Les études ont démontré que le CECO chez les patients non exposés aux FR connus se développe le plus souvent dans les groupes d'âge les plus jeunes (<45 ans) ou les plus avancés (>75 ans). Cette distribution d'âge est démontrée dans la **figure 6**.



D'après (Dahlstrom et al. 2008)



D'après (Koo et al. 2013)

Figure 6 : Distribution d'âges des patients exposés et non exposés aux facteurs de risques majeurs.

Constantinides et al discutent les différentes causes possibles liées à l'âge qui expliqueraient

la prévalence du cancer oral chez les personnes âgées sans antécédent de consommation alcool-tabagique (Constantinides et al. 1992). Ils supposent qu'elle est due à :

- une baisse de l'immunité cellulaire dû à des niveaux de plus en plus bas de lymphokines et de lymphocytes T ;
- des changements dans les caractéristiques de la salive ;
- plus de dégradation cellulaire avec la perte de la fonction de réparation de l'ADN.

Ces différents changements, associés à d'autres facteurs de risque comme le port de prothèses et une mauvaise hygiène buccale en rapport avec une diminution de la dextérité, amplifieraient le risque de transformation maligne.

2.2.2. Résultat relatif au sexe des patients

Cette revue montre à première vue un équilibre dans la répartition par sexe du CECO chez des non-fumeurs et non consommateurs d'alcool :

- 9 études présentent un sexe ratio en faveur des hommes.
- 9 études présentent un sexe ratio en faveur des femmes.
- une étude où le sexe ratio est neutre.

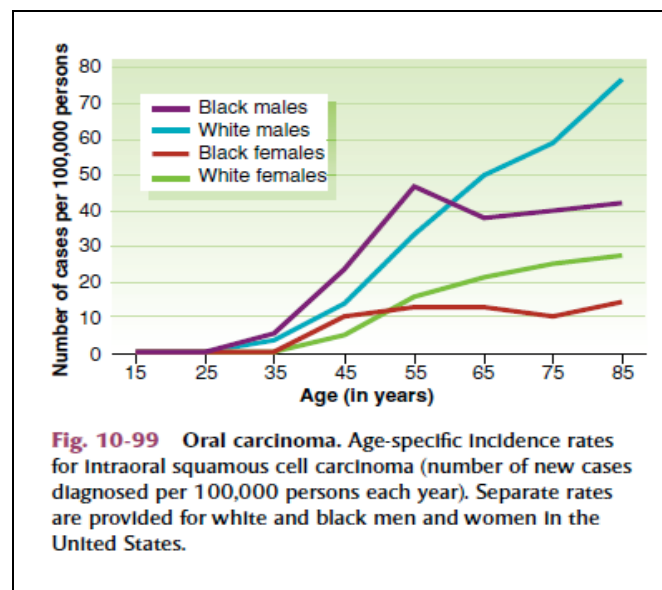
Mais en se focalisant sur les valeurs des ratios, dans un grand nombre d'études où les hommes prédominent, le ratio est proche de 1. Alors que là où les femmes dominent, les écarts sont significativement plus élevés (Tableau 4).

Etudes	Sexe ratio
Santos et al	4.43
Toporcov et al	0.69
Dahlstrom et al	1.23
Udeabor et al	3.76
Müller et al	1.20
Patel et al	3.00
Hirota et al	3.00
Albuquerque et al	3.00
Kruse et al	0.49
Chitapanarux et al	1.50
Farshadpour et al	0.37
Ortholan et al	1.00
Harris et al	0.33
Wiseman et al	0.28
Constantinides et al	0.11
Llewellyn et al	1.13
Barrowman et al	0.32
Durr et al	0.85
Bachar et al	0.49

Tableau 4 : Sexe ratio des CECO au sein du groupe RF-.

2.2.3. Résultat relatif à l'origine ethnique

Au sein des études retenues pour cette revue de littérature, les ethnies sont significativement différentes entre le groupe exposé et le groupe non exposé. D'une part, tous les articles soulignent une forte incidence des cancers oraux chez les sujets caucasiens. Leurs proportions oscillent entre 75 % et 97,5 % (Constantinides et al. 1992 ; Wiseman et al. 2003 ; Llewellyn et al.2004 ; Farshadpour et al. 2007 ; Hirota et al. 2008 ; Harris et al. 2009 ; Patel et al. 2011 ; Durr et al. 2013). La **figure 7** illustre cette disparité entre les origines ethniques au sein de la population américaine.



**Figure 7 : Incidence du CECO chez les sujets d'origine ethnique caucasienne et africaine.
D'après (Neville et al. 2009).**

D'autre part, nous observons plus d'africains et moins d'asiatiques chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

2.2.4. Résultat relatif à la localisation de la tumeur

Les auteurs se sont beaucoup penchés sur la distribution des sites et des sous-sites tumoraux. Ils ont démontré que la distribution des localisations tumorales varie d'un groupe à l'autre. Les cancers chez les patients qui n'ont jamais fumé ont tendance à se développer dans la cavité buccale alors que chez les fumeurs on note plus d'incidence dans l'oropharynx.

Au sein même de la cavité buccale, la langue est signalée comme étant de loin le site le plus couramment touché chez les patients sans facteurs de risques. Il semblerait aussi que

l'incidence de cette maladie puisse être encore ségréguée par le sexe et l'âge du patient. Patel et al ont rapporté une incidence élevée du cancer de la langue chez les femmes (Patel et al. 2011). Les cancers du plancher buccal sont plutôt les plus rencontrés chez les hommes et ceux des gencives et de la muqueuse buccale sont signalés chez les personnes âgés (>75 ans) (Dahlstrom et al. 2008).

La localisation anatomique des CECO dans 10 des études incluses est résumée dans le **tableau 5**. On remarque que les sous-sites les plus courants sont majoritairement dans la langue mobile, suivi de la muqueuse buccale, la crête alvéolaire et la gencive. L'incidence élevée du cancer oral dans la langue mobile est statistiquement significative par rapport aux autres localisations. On retrouve des taux d'incidence allant de 30 % à 76,7 %. Ce taux dépasse 50 % dans 6 des 10 études incluses. Au sein du groupe RF+, les taux d'incidence linguale sont remarquablement plus faibles et varient de 22,5 % à 42,3 % (Dahlstrom et al. 2008 ; Hirota et al. 2008 ; Müller et al. 2008 ; Udeabor et al. 2012 ; Durr et al. 2013 ; Koo et al. 2013 ; Troeltzsch et al. 2014). Cependant les incidences du CECO au niveau du plancher buccal suivi du trigone rétro-molaire sont nettement plus élevées. Troeltzsch affiche la valeur 52,9 % pour le plancher de la bouche (Troeltzsch et al. 2014).

Etude	Langue	Lèvre	Plancher buccal	Région Rétro Molaire	Gencive	Crête alvéolaire	Palais Dur	Muqueuse buccale
Santos et al	40,8 %	33 %	9,20 %	5,30 %	3,90 %	3,90 %	3,90 %	-
Dahlstrom et al	58,9 %	-	1,40 %	4,10 %	24,60 %	-	1,40 %	9,60 %
Udeabor et al	34,2 %	-	39,50 %	-	-	-	-	10,50 %
Müller et al	62,1 %	12.6 %	4,20 %	0 %	7,40 %	1,10 %	2,10 %	10,50 %
Hirota et al	76,7 %	7.70 %	7,70 %	-	-	-	7,70 %	-
Chitapanarux et al	75 %	-	5 %	-	5 %	-	15 %	-
Ortholan et al	30 %	15 %	10 %	6 %	23 %	-	-	16 %
Wiseman et al	41,4 %	6.60 %	10 %	-	-	16,60 %	-	20 %
Koo et al	51,2 %	-	9,80 %	4,90 %	-	19,50 %	2,40 %	12,10 %
Durr et al	55 %	-	5,80 %	6,40 %	-	19,20 %	4,70 %	8,70 %

Tableau 5 : Taux d'incidence du cancer en fonction des sous-sites buccaux.

En outre, Müller et al dans leur étude couvrant la période de 1971 jusqu'à 2006 trouvent que le pourcentage d'atteinte de la langue mobile a considérablement augmenté dans la population jeune (Müller et al. 2008). Cependant, il est en diminution au sein de la population générale. Ces constatations sont confirmées par une autre étude qui montre une augmentation de

l'incidence des cancers de la langue chez les jeunes de 18 à 44 ans et spécifiquement chez les femmes contre une diminution de leur incidence pour les autres tranches d'âges ($p < 0.05$) (Patel et al. 2011). Au niveau de cette localisation, ce sont les bords latéraux qui sont les plus souvent concernés (environ 50 % des cas) (Santos-Silva et al. 2014).

Par ailleurs, il a été noté que l'incidence du cancer au niveau de tous les autres sous-sites de la cavité buccale est en diminution.

2.2.5. Degré de différenciation tumorale

Parmi les études qui se sont intéressées à l'analyse des paramètres cliniques des cancers chez le groupe de patients non exposés aux facteurs de risque majeurs, certaines d'entre elles, ont prêté attention au degré de différenciation tumorale. Dans la plupart des résultats, les tumeurs étaient majoritairement modérément à bien différenciées. Les taux varient de 76 % à 90 %. Alors que les patients alcoolo-tabagiques se présentaient avec des tumeurs peu à modérément différenciées (Chitapanarux et al. 2006; Müller et al. 2008 ; Ortholan et al. 2009 ; Kruse et al. 2011 ; Udeabor et al. 2012).

Ces résultats s'expliquent en partie par les différences de répartition des sites entre les 2 groupes comme on a pu le constater dans notre analyse de la distribution des sites tumoraux.

Le degré de différenciation tumorale est un paramètre important à étudier car il renseigne sur l'agressivité de l'atteinte cancéreuse. En effet, les tumeurs qui contiennent des cellules cancéreuses bien différenciées ont tendance à se développer lentement, donc à être moins agressives. Celles qui contiennent des cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées sont plus agressives : elles ont tendance à se développer rapidement, se propagent plus fréquemment et engendrent un pronostic plus sombre.

2.2.6. Stade d'évolution au moment du diagnostic

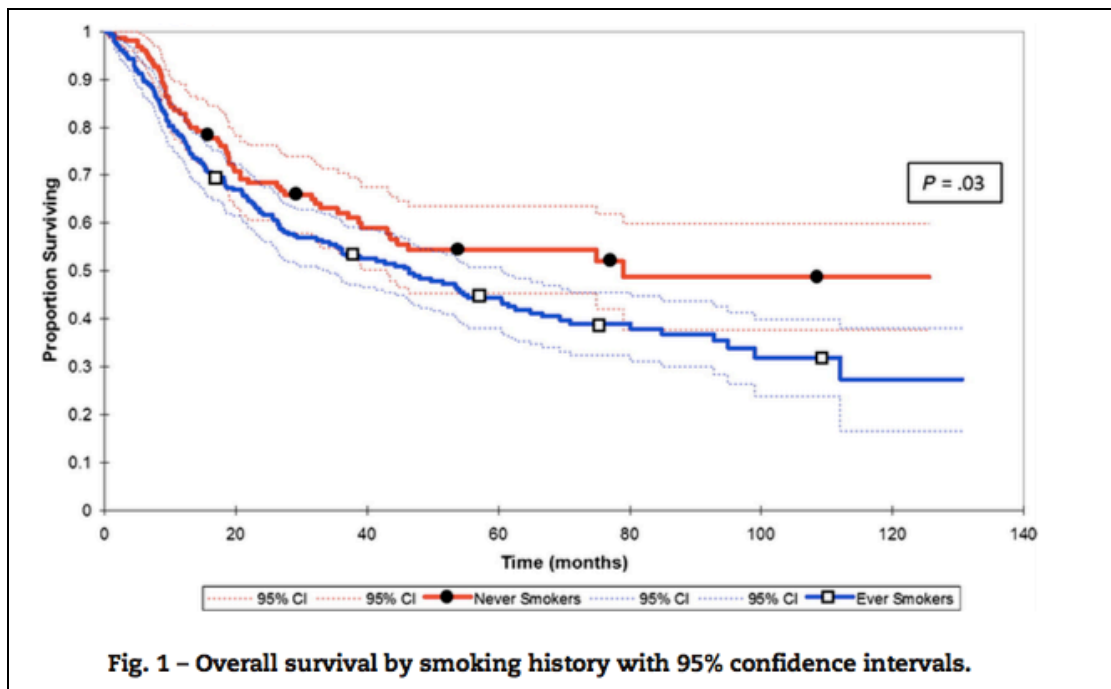
L'analyse des stades TNM par groupe c'est-à-dire le stade de la tumeur au diagnostic des patients en fonction de l'exposition ou non aux facteurs de risque a été abordée dans 15 des articles retenus dans notre revue. Les résultats sont variables. Pour certains, la majorité des cas de cancers oraux chez les patients sans facteur de risque identifié, étaient de stade I ou II. Cependant, pour Chitapanarux et al et Ortholan et al , un pourcentage plus élevé de tumeurs au stade III et IV serait observé chez des patients non exposés aux facteurs de risque (Chitapanarux et al. 2006 ; Ortholan et al. 2009). Ainsi, on ne peut affirmer que les patients

sans facteur de risque aient des tumeurs plus ou moins agressives que les patients alcoolo-tabagiques.

2.2.7. Résultat relatif au pronostic (récurrence, taux de survie à 5 ans)

Les taux de survie sont généralement déduits à partir du temps de survie. Ce dernier est calculé à partir de la date du diagnostic de la maladie jusqu'à la date du dernier suivi ou de décès du patient (Koch et al. 1999). D'autres auteurs calculent les temps de survie à partir de la date d'intervention chirurgicale initiale jusqu'à la date du dernier suivi ou du décès (Durr et al. 2013).

Globalement, les résultats des études sont en faveur d'une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence chez les non alcoolo-tabagiques par rapport aux consommateurs d'alcool et de tabac. Durr et al ont comparé les caractéristiques cliniques du cancer oral chez les fumeurs et les non-fumeurs et ont noté un gain significatif d'espérance de vie globale de 34,1 mois ($p < 0.03$). Leurs résultats sont présentés dans la **figure 8**.



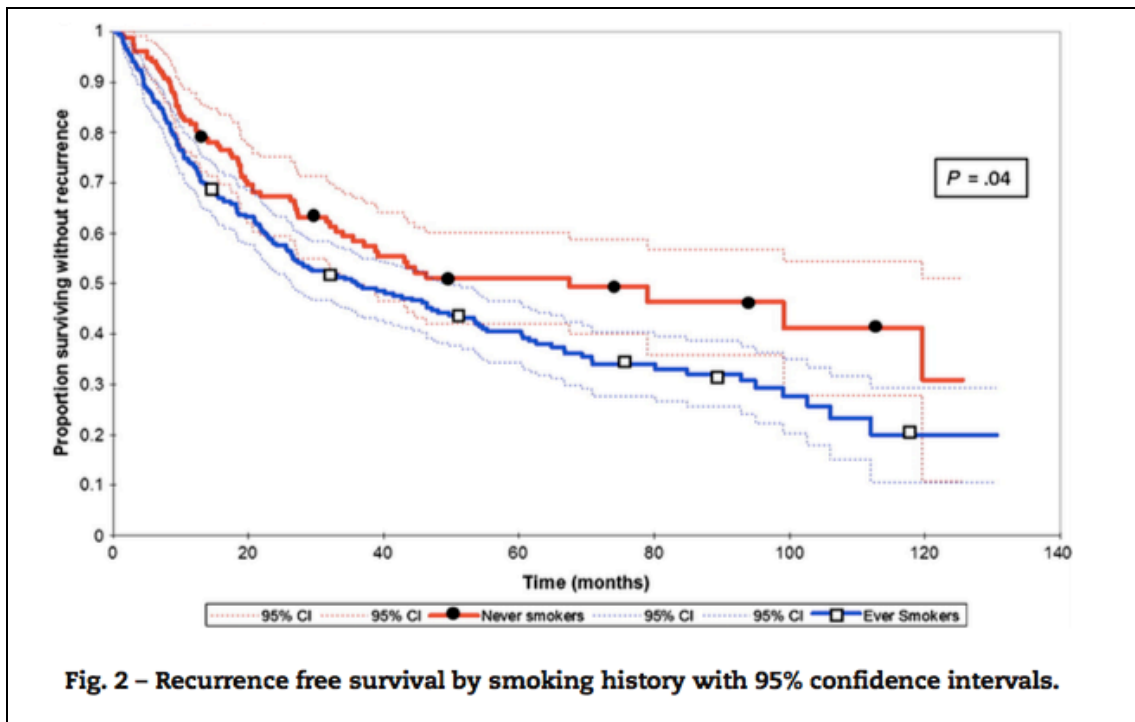


Figure 8 : Taux de survie globale et survie sans récurrence chez les RF+ et les RF- (D'après Durr et al).

Il est clair que les taux de survie dépendent de plusieurs facteurs, à savoir :

- le stade TNM de la tumeur au moment du diagnostic ;
- l'âge ;
- le sexe ;
- le traitement entrepris.

Cependant, il n'existe pas de prédicteur significatif de survie parmi ces facteurs.

Les taux de récurrences observés dans notre revue de la littérature sont faibles et ne dépassent pas 22,5 %. Seuls, Wiseman et al affichent des taux de 55,2 % chez une population d'étude sans FR, formée majoritairement de femmes (ratio :3/1) et Constantinides et al trouvent que 9/10 patients développent une rechute dans une étude concernant 10 patients RF- (60-87 ans) dont 9 sont de sexe féminin. On a également noté que ces récurrences sont le plus souvent loco-régionales et très rarement à distance (Wiseman et al. 2003). En analysant les taux de récurrences, certains auteurs soutiennent l'idée que le pronostic des CECO au sein du groupe RF- est meilleur que celui du groupe RF+, mais cette affirmation est controversée. Bachar et al ; en comparant le modèle de récurrence dans les cas de cancer de la langue n'a pas observé de différence significative en ce qui concerne la récurrence locale et régionale entre les patients

exposés et non exposés au tabac et à l'alcool (respectivement 42 % vs 43 %). Son affirmation est consolidée par les résultats de Kruse et al (Kruse et al. 2010). Les patients âgés de moins de 40 ans, non exposés aux FR majeurs ont enregistré un pronostic plus sombre. Cette découverte est probablement attribuable à d'autres FR non connus à ce jour (Bachar et al. 2011).

Ainsi, il semble donc que les CECO chez les patients sans facteur de risque identifié ne soit pas de meilleur pronostic que ceux en lien avec une consommation d'alcool et de tabac.

2.3. Discussion

Caractéristiques cliniques :

Dans notre revue, on a pu constater que très peu d'études ont cherché à identifier les caractéristiques cliniques des cancers oraux en fonction des tranches d'âge. Seuls Troeltzsch et al se sont intéressés à cette idée et ont noté une variation des sous-sites anatomiques oraux chez les trois groupes d'âge (jeune, moyen et avancé). Malheureusement, il n'existe pas de définition uniforme des différentes classes d'âge. Les auteurs se sont accordés à définir le groupe « jeune » par ceux qui sont âgés jusqu'à 40 à 45 ans car ils ont pu constater des corrélations significatives entre les facteurs de risque et le groupe d'âge supérieur. Les personnes âgées sont définies arbitrairement comme ceux qui ont 75 ans et plus (Sarini et al. 2001).

L'analyse des articles choisis dans cette revue de la littérature montre clairement que chez les sujets RF-, les cancers de la cavité orale se développent plus souvent dans les âges extrêmes de la vie et plus particulièrement chez les femmes. Kruse et al ont constaté une proportion plus élevée de patients de plus de 70 ans. Les patients très âgés et ceux jeunes présentent environ 70 % de l'ensemble de la population RF- étudiée (Kruse et al. 2010). Pour résumer, les âges extrêmes semblent être plus souvent atteints (Dahlstrom et al. 2008 ; Troeltzsch et al. 2014).

Chez les patients non exposés aux facteurs de risque connus, les lésions se développent principalement au niveau de la langue antérieure, la crête alvéolaire et la gencive (Wiseman et al. 2003 ; Chitapanarux et al. 2006 ; Hirota et al. 2008 ; Kruse et al. 2011 ; Troeltzsch et al. 2014). Compte tenu de la prévalence du CECO chez les personnes âgées, le traumatisme chronique lié au port de prothèse peut être retenu comme un FR d'apparition de lésion cancéreuse au niveau du port de la prothèse. Chez les personnes qui fument et boivent de l'alcool, les auteurs ont signalé une association significative avec le tabagisme et les sites postérolatéraux de la langue, le plancher de la bouche et le trigone rétro molaire (Radoï et al. 2013). Cette différence de répartition topographique peut s'expliquer par la sensibilité particulière de ces régions muqueuses aux effets cancérigènes du tabac ou de l'alcool.

Traditionnellement, le CECO a une prédominance masculine au sein de la population générale. Selon les données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), les hommes ont une probabilité 2 à 4 fois plus élevée d'avoir un cancer oral que les femmes (**Figure 9**). Cependant, l'incidence de ces dernières semble augmenter dans la population sans FR. D'après notre analyse, les femmes sont majoritaires surtout quand il s'agit d'une étude

ciblant les personnes âgées. Les études qui affichent un sexe ratio en faveur des hommes, présentent des proportions remarquablement élevées de femmes.

Cancer of the Tongue														
Race	Sex	Joinpoint Trend 1		Joinpoint Trend 2		Joinpoint Trend 3		Joinpoint Trend 4		Joinpoint Trend 5		Joinpoint Trend 6		AAPC ^b
		Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	2010-14
All Races	Both Sexes	1975-81	2.6*	1981-97	0.0	1997-14	2.0*							2.0*
	Male	1975-99	0.4*	1999-14	2.4*									2.4*
	Female	1975-14	0.6*											0.6*
White	Male	1975-98	0.6*	1998-14	3.0*									3.0*
	Female	1975-14	0.8*											0.8*
Black	Male	1975-89	1.0	1989-14	-2.4*									-2.4*
	Female	1975-14	-1.5*											-1.5*

Cancer of the Floor of Mouth, Gum and Other Mouth														
Race	Sex	Joinpoint Trend 1		Joinpoint Trend 2		Joinpoint Trend 3		Joinpoint Trend 4		Joinpoint Trend 5		Joinpoint Trend 6		AAPC ^b
		Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	2010-14
All Races	Both Sexes	1975-83	0.2	1983-14	-3.6*									-3.6*
	Male	1975-84	-0.6	1984-14	-3.8*									-3.8*
	Female	1975-80	4.6	1980-14	-3.4*									-3.4*
White	Male	1975-14	-3.1*											-3.1*
	Female	1975-82	1.9	1982-14	-3.3*									-3.3*
Black	Male	1975-77	56.3	1977-93	-2.7*	1993-14	-6.7*							-6.7*
	Female	-	-											-

Figure 9 : Tendence de l'incidence par sexe et origine ethnique de 1975 à 2014 au sein de la population générale.

En ce qui concerne la taille de la lésion et le stade clinique, les études ont donné des résultats contradictoires. On a pu constater que le groupe RF- se présentent le plus souvent avec des tumeurs de stade I et II. Alors que le groupe RF+ a plutôt des stades d'évolution plus avancés (III et IV).

Les patients non exposés comptent une proportion importante de femmes. Celles-ci seraient plus attentives à leur santé et se présentent aux médecins dès les premiers signes alarmants (Udeabor et al. 2012). Llewellyn dans une étude menée au Royaume Uni, montre que la fréquence des visites chez le dentiste (tous les six mois) des femmes est le double de celle des hommes (65 % vs 34 %). Il suppose que ce déficit de consultation chez le dentiste ne favorise pas un dépistage précoce des lésions potentiellement malignes (Llewellyn et al. 2003).

L'autre point important, concerne les taux de survie. Les meilleurs taux sont retrouvés au sein du groupe RF-, ce qui est prévisible pour les plus jeunes. Effectivement, ce groupe a une meilleure santé générale vu son abstinence à la consommation alcoolique et tabagique. En plus, l'exposition aux FR majeurs peut réduire l'efficacité des traitements anti-tumoraux.

En ce qui concerne les personnes âgées, Koo et al préconisent de prendre en compte leur état de santé. Ceux-ci présentent le plus souvent une comorbidité et une espérance de vie plus faible en raison du vieillissement et de l'accumulation des mutations de l'ADN au sein de la muqueuse orale (Koo et al. 2013).

La comorbidité est définie comme la présence d'un ou de plusieurs troubles non apparentés à la maladie initiale. Il est intéressant d'examiner l'effet des comorbidités pour les patients atteints de cancer oral, car il existe des relations connues entre certaines maladies chroniques et un risque plus élevé d'apparition de cancer. De plus, les comorbidités peuvent être un facteur de confusion quand il s'agit de mesurer le pronostic lié à la maladie. Dans ce cadre, il a été démontré que certaines thérapeutiques peuvent être contre-indiquées au risque de provoquer une interaction médicamenteuse nuisible à la santé du patient. Ces facteurs contribuent à une diminution des taux de survie (Sanabria et al. 2007 ; Troeltzsch et al. 2014).

De même, il a été démontré dans plusieurs études que le niveau d'éducation au sein des patients non exposés est plus élevé. Dans ce cadre, Toporcov et al ont noté ; dans une analyse groupée ; que les proportions de patients ayant un diplôme universitaire sont significativement en plus grand nombre dans le groupe RF- par rapport au groupe RF+ quel que soit le sexe (Toporcov et al. 2015). Le niveau d'éducation serait un facteur déterminant car plus il est élevé, meilleure sera la compréhension de sa maladie et meilleure sera l'assimilation du traitement proposé. Ceci joue un rôle non négligeable dans la détermination précoce du diagnostic et l'amélioration de la survie après la prise en charge des patients.

Pour conclure, il sera judicieux de se baser sur les deux indicateurs pronostics suivants :

- la localisation de la tumeur ;
- la classification TNM des tumeurs malignes dont notamment la participation des ganglions lymphatiques.

Les recommandations les plus récentes de l'OMS conseille l'utilisation du degré de différenciation cellulaire ajoutée à d'autres critères morphologiques (épaisseur de la tumeur, l'invasion vasculaire et périneurale) dans la détermination du pronostic (Lindenblatt et al. 2012).

En ce qui concerne la récurrence tumorale, nous ne pouvons conclure à l'existence d'une différence réelle entre les deux groupes puisque les résultats des études se contredisent (Kruse et al. 2010; Sassi et al. 2010; Bachar et al. 2011).

En conclusion, les lésions au sein du groupe RF- ont tendance à montrer un comportement moins agressif, c'est-à-dire que la majorité sont classés stade I/II et sont d'un point de vue histologique généralement mieux différenciées. De plus, chez ces patients, le risque de récurrence tumorale est faible, la survie et le pronostic sont meilleurs (Scheidt et al. 2012).

Caractéristiques moléculaires :

L'analyse de la base moléculaire des cancers est une approche intéressante. Elle vise à cerner les différents modèles de progression de chaque localisation tumorale. Cependant, les changements au niveau moléculaire au sein du groupe RF- n'ont pas été suffisamment examinés. Deux grandes pistes sont en instance d'étude :

La première concerne les événements à l'échelle chromosomique vu que le développement des cancers est directement lié à une instabilité génétique. En effet, ils résultent de mutations activant des proto-oncogènes et empêchant l'action des anti-oncogènes. Dans ce cadre, Toner et O'Regan notent des altérations génétiques différentes et un modèle de progression du cancer oral spécifique aux jeunes patients non-fumeurs distincts de celui communément observé chez des patients plus âgés (Toner et O'Regan 2009).

Un exemple d'altération génétique souvent décrit dans la littérature est celui de la protéine p53 à effet anti-cancéreux impliquée dans la mort cellulaire programmée et retrouvée dans environ 70 % des cancers de la tête et du cou. En effet, la perte de sa fonction entraîne l'accumulation de dommages au niveau de l'ADN et peut transformer la cellule en cellule cancéreuse. La protéine p53 constitue une cible thérapeutique et fait l'objet de recherches intenses. Il a été récemment prouvé lors des séquençages exomiques de tous les sites des tumeurs de la tête et du cou que le gène de la protéine p53 est le gène le plus fréquemment muté (Stransky et al. 2011; Agrawal et al. 2013b). Koch et al décrivent les cancers de la tête et du cou chez les non-fumeurs comme une entité clinique et moléculaire distincte et notent un moindre taux de mutations du gène de la protéine p53 et un moindre pourcentage d'altérations touchant les séquences microsatellites de l'ADN (Koch et al. 1999). Ces résultats sont en faveur d'un meilleur pronostic des cancers au sein du groupe de patients sans FR. De

manière synergique, les résultats de l'étude menée par Li et al ont noté une différence nette dans la prévalence des mutations touchant ce gène avec un taux important au sein du groupe RF+ (40 % vs 10 %) (Li et al. 2015).

Un autre facteur potentiellement causal largement étudié et controversé est celui de l'infection HPV. Les auteurs se sont penchés à déterminer le profil moléculaire des cancers induits par le HPV. Ce virus est capable d'intégrer des gènes à expression précoce (Early) ou tardive (Late) dans le génôme de l'hôte. L'expression des gènes E6 et E7 induit la dégradation de la protéine p53 par le protéasome ; à l'origine de l'inhibition de l'apoptose des cellules infectées. Le processus carcinogène peut donc s'installer (Termine et al. 2008; Harden et Munger 2017). A la lumière des constatations issues des recherches à l'échelle moléculaire, le CECO au sein du groupe de patients sans facteurs de risque se distingue clairement des cancers induits par l'infection HPV en raison de la surexpression de p53 chez le RF- (Toner et O'Regan 2009b).

Face à l'ambiguïté de l'étiologie directe des CECO : les patients sont majoritairement jeunes, ne s'exposent pas aux facteurs de risque majeurs, ne présentent pas d'altérations du gène p53... Les chercheurs soulèvent l'hypothèse de l'existence d'un agent viral ; à action oncogène ; autre que le HPV. Les auteurs soupçonnent l'herpès simplex virus (HSV) (Salem 2010) et le virus d'Epstein-Barr (EBV). Brägelmann et al ont cherché ; grâce au séquençage de l'ADN ; des virus connus et inconnus dans les tumeurs de la langue des patients RF- et ont montré qu'elles ne contiennent aucun oncovirus (Brägelmann et al. 2013). Dans le même contexte, Li et al ont cherché une cause virale du CECO chez 15 patients non alcoolotabagiques et n'ont détecté aucun virus dans les tissus tumoraux de la langue (Li et al. 2015). L'hypothèse de l'implication d'un agent infectieux viral dans les CECO au sein du groupe RF- est désuète.

La deuxième concerne le micro-environnement immunitaire qui joue pour beaucoup dans le contrôle de la prolifération des cancers (Granier et al. 2016). L'idée de stimuler le système immunitaire pour combattre le cancer est une option thérapeutique prometteuse et gagne de plus en plus de terrain dans la recherche en oncologie. L'immunothérapie a pour but de parvenir à des résultats plus satisfaisants en terme de rémission et de qualité de vie qui n'ont pas été atteints par les traitements classiques (chirurgie, chimiothérapie...). Ces derniers agissent en détruisant les cellules tumorales. L'immunothérapie a également tenté de cibler les cellules cancéreuses mais les résultats ne témoignaient pas d'un grand succès. Une approche innovante a récemment été mise au point. Elle consiste à cibler les voies de tolérance de certaines sous populations lymphocytaires T.

En effet, comme toute réponse immunitaire, la réponse anti-tumorale doit être déclenchée par les cellules dendritiques présentatrices d'antigène. Ces antigènes proviennent de lysats, de fragments et de corps apoptotiques de cellules tumorales. L'antigène présenté par les

molécules du CMH (de classe I ou II) est reconnu spécifiquement par le récepteur TCR des lymphocytes T (CD4 ou CD8). Mais l'activation de ces derniers n'est effective que si ce premier signal est accompagné d'autres signaux dits de co-stimulation. En l'absence de ce deuxième signal, les lymphocytes deviennent tolérants à l'antigène (**Figure 10**).

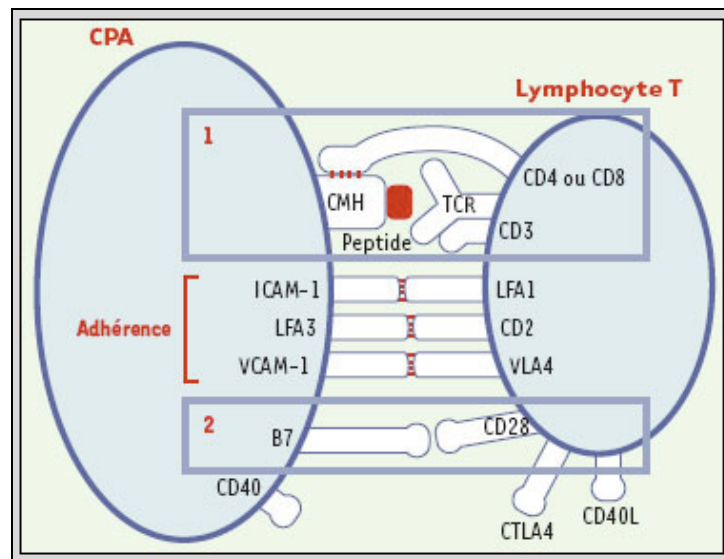


Figure 10 : Déclenchement d'une réponse immunitaire anti-tumorale.

Les signaux de co-stimulation se présentent sous forme de récepteurs-ligands appartenant à la famille des protéines B7-CD28. Ils peuvent avoir un effet stimulateur (exemple CD80-CD86/CD28) ou inhibiteur (exemple CD80-CD86/CTLA-4 ; PD-L1/PD1). Les molécules de co-stimulation négative exercent un effet modérateur de la réponse immunitaire en contrebalançant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques induite par les molécules de co-stimulation positive. C'est un rétrocontrôle négatif. Il en résulte une réponse immunitaire équilibrée. Dans le cas d'une stimulation antigénique chronique tel que le cancer, l'effet inhibiteur persiste, entraînant la perte de la fonctionnalité des LT et les place dans un état dit d'anergie. Dans ce contexte, des anticorps dirigés contre les molécules de co-stimulation inhibitrice ou de leurs ligands ont été développés et permettent de rétablir les capacités fonctionnelles des LT. Les résultats cliniques sont spectaculaires. Cette approche est connue sous le terme « Immune Checkpoint Blockade » (Farkona et al. 2016). Parmi les traitements administrés, il y a les anticorps monoclonaux ciblant la voie PD-L1/PD-1 connu sous le nom de Pembrolizumab (Keytruda®) qui a fait ses preuves pour les cancers de la tête et du cou (Postow et Wolchok 2017; Szturz et Vermorken 2017). Ce médicament entraîne une diminution de la prolifération des LT CD8+ intra-tumoraux et bloque la production des cytokines à l'instar des interférons gamma (IFN γ). Il a récemment obtenu l'autorisation de

l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pour être administré comme traitement de deuxième ligne en cas de récurrence ou métastase des cancers de la tête et du cou (Szturz et Vermorken 2017).

Les cellules cancéreuses sont également capables d'induire un microenvironnement immunosupresseur qui tolère en quelque sorte l'existence de la tumeur et réduit son infiltration par les LT CD8+ cytotoxiques. Elles exercent cet effet par la production d'enzymes notamment l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). Celle-ci est impliquée dans le catabolisme du tryptophane en kynurénine. Elle entraîne d'un côté un arrêt des cycles cellulaires des LT en raison d'un déficit local en tryptophane et d'un autre côté une accumulation de kynurénine à effet cytotoxique et cytostatique pour les LT CD8 et les Natural Killer (NK) (Vacchelli et al. 2014; Vigneron et al. 2015). De par son action immunosuppressive, l'IDO est devenue aussi une cible thérapeutique de choix pour le traitement du cancer.

Pour notre groupe RF⁻, de rares études se sont intéressées au profil immunologique du CECO. Certaines d'entre elles constatent un ensemble de différences significatives par rapport aux patients RF⁺ à savoir :

- une surexpression de PD-L1 et de DOI (Foy et al. 2017) ;
- un taux élevé d'expression d' INF γ (Farshadpour et al. 2012) ;
- un taux plus élevé de LT CD8+ infiltrant les tumeurs (Foy et al. 2017) ;
- un score de réponse plus élevé aux anticorps monoclonaux dirigés contre la voie de PD-L1/PD-1 : Pembrolizumab (Foy et al. 2017).

Ces constatations appuient l'idée qui stipule que le groupe de patients RF⁻ est une entité clinique et biologique à part entière et incite à trouver plus de preuves qui plaident en faveur de cette idée.

Même si une étude récente a montré qu'une surexpression de PD-L1 au sein du cancer oral dans la population générale est corrélée à un mauvais pronostic (Lin et al. 2015) et que cette observation reste controversée, les autres différences citées ci-dessus témoignent d'un enrichissement des voies de signalisation immunitaire. Ce qui est plutôt en faveur d'un meilleur pronostic chez les RF⁻ et compatible avec les observations cliniques précédemment conclues. Cette contradiction peut s'expliquer par l'action du tabac qui inhibe la maturation des CPA et altère par conséquent le recrutement et l'activation des LT. Il a également été suggéré que plus la quantité de PD-L1 est importante, plus la réponse à l'immunothérapie anti-tumorale est efficace.

L'objectif est ici, d'approfondir les recherches sur la dynamique des changements moléculaires afin de promouvoir des interventions plus pertinentes et innovantes.

Considérations finales :

La littérature montre largement que la consommation de tabac et d'alcool joue un rôle majeur dans la genèse du CECO. Lorsque ces substances sont combinées, l'effet cancérigène devient potentialisé. Cependant, le rôle de l'exposition à ces deux FR dans les caractéristiques clinico-pathologiques et moléculaires de la tumeur, ainsi qu'au niveau du pronostic reste aujourd'hui non élucidé.

Dans la littérature, il existe plusieurs autres facteurs de causalité proposés pour le CECO chez les non-fumeurs. Les LPM ont été suggérées comme un FR contribuant à la malignité orale chez les personnes âgées. La langue orale et la muqueuse buccale sont des sites de lichen plan, un processus auto-immun qui peut contribuer à une transformation maligne chez ce groupe de patients.

En outre, le statut socioéconomique et le niveau de scolarité peuvent contribuer au développement des cancers oraux. Il y a consensus sur le fait qu'un faible niveau d'étude ou de mauvaises conditions de vie augmentent l'incidence et le taux de mortalité et diminuent les taux de survie des personnes atteintes de cancers.

Les cas des cancers des VADS induits par l'infection HPV constituent également un groupe à part ; distinct des cancers liés aux consommations alcoolo-tabagique. L'infection HPV dite à haut risque incluent les types HPV 16 et 18 et répond à un certain nombre de caractéristiques cliniques et biologiques :

- sa population cible est aussi jeune (<45 ans) et non alcoolo-tabagique (de Castro Junior et al. 2016);
- les sites de prédilection de ces cancers sont principalement les muqueuses anogénitales ainsi que les cryptes des amygdales et de l'oropharynx. Son implication dans les CECO a longtemps été un sujet de débat et les taux de détection du HPV dans la cavité buccale varient considérablement dans la littérature allant de 0 à 100 % (Syrjänen et al. 1983; Termine et al. 2008; Castillo 2011; Poling et al. 2014; Chen et Zhao 2017). Récemment, le HPV a été associé au cancer oropharyngé. Poling et al ne détectent aucun ARN messager du HPV ; dont ceux des protéines E6 et E7 ; chez les patients jeunes et sans FR connus (Poling et al. 2014). Salem et al affichent un taux inférieur à 2 % et concluent au manque d'association entre l'infection HPV et le CECO (Salem 2010). L'absence de HPV actif au sein de notre groupe RF- soutient

l'idée de l'existence d'une catégorie de cancer à part entière qui nécessite beaucoup plus d'attention :

- il est démontré que sa transmission est liée à certains comportements sexuels. Les auteurs montrent que le risque d'avoir un cancer oropharyngé augmente avec le nombre de rapports sexuels oraux ;
- le cancer lié au HPV touche beaucoup plus les hommes surtout blancs que les femmes (de Castro Junior et al. 2016);
- le pronostic des tumeurs est généralement favorable en raison de la mise en place de tests de dépistage de ces virus dans les cas des cancers de la tête et du cou. Ce dépistage est devenu une pratique de plus en plus courante ;
- d'un point de vue moléculaire, le HPV induit une surexpression des oncoprotéines E6 et E7 qui dégradent la protéine p53 à effet oncosuppresseur.

Pour conclure, il y a une tendance globale à montrer que les paramètres clinico-pathologiques des CECO chez les personnes exposées aux facteurs de risques connus par rapport aux non exposés sont distincts. L'analyse de ces modèles peut contribuer à la compréhension et à la gestion de cette pathologie, pouvant conduire à des progrès thérapeutiques plus appropriées et individualisées. Il sera ainsi possible de réduire la morbidité et la mortalité liées aux cancers oraux. De Castro Junio et al pensent qu'il est même urgent d'avoir un consensus à l'échelle internationale sur les aspects épidémiologiques, clinico-pathologiques, sur les modalités de traitement et de prise en charge psychologique de ces patients sans FR (de Castro Junior et al. 2016).

2.4. Conclusion

En conclusion, il s'avère clair que le nombre d'études qui s'intéressent à ce sujet reste limité. Malgré tout, il y a une volonté croissante d'éclairer d'avantage les profils cliniques de cette population qui développe un cancer de la cavité orale sans être pour autant exposés aux facteurs de risque connus.

En outre, les études qui examinent d'autres facteurs de risques spécifiques pour la cavité orale distincts du tabac et de l'alcool sont rares et la plupart des constatations proviennent des résultats d'études de séries de cas. Seule l'infection virale par HPV demeure la plus discutée. Il y a un accord général sur l'absence d'implication de ce virus dans les cancers de la cavité orale et sur le fait que son action cible plus spécifiquement les tissus oropharyngés.

Malheureusement, pour l'instant il n'est pas possible d'effectuer une méta-analyse en raison de l'hétérogénéité de la définition de la cavité buccale. D'autres études de plus grandes envergures doivent être entreprises pour une meilleure compréhension du processus évolutif de ces cancers.

Les études ont également un nombre de patients souvent trop faible pour effectuer de manière fiable l'analyse des sous-groupes. Les rapports publiés ne comprennent que très peu de patients non alcoolo-tabagiques qui sont aussi associés à d'anciens consommateurs.

Néanmoins, à l'issue de notre analyse de la littérature et des travaux existant, certaines caractéristiques particulières de ces CECO survenant au sein de la population RF- peuvent être soulignées :

- les patients ne consomment ni alcool ni tabac ;
- ils sont principalement d'origine ethnique blanche ;
- ils appartiennent particulièrement aux deux extrêmes d'âges ;
- ils sont marqués par une forte prévalence de femmes par rapport à la population exposées aux facteurs de risques ;
- les tumeurs touchent principalement la langue. Les localisations gingivale et muco-alvéolaire sont communes au sein des personnes âgées (Scheidt et al. 2012; Durr et al. 2013) ;
- il existe d'autres étiologies incriminées vu l'absence d'exposition aux facteurs de

risque majeurs ou la courte exposition de ces patients dans le temps ;

- les taux de survie sont meilleurs (Fortin et al. 2009) ;
- les tumeurs sont moins agressives au sein du groupe RF- (Scheidt et al. 2012).

Cela suggère que le processus carcinogène intervenant dans le développement de CECO chez les sujets non exposés diffère de celui intervenant chez les patients exposés au FR majeurs. D'autres facteurs de risque peuvent être pertinents comme la prédisposition génétique, le microenvironnement immunitaire local, les expositions professionnelles et environnementales, l'hygiène de vie et l'alimentation, ainsi que les infections à potentiel cancérigène, etc.

Les auteurs croient toujours à l'existence d'un profil clinique et biologique unique de ces patients et incitent unanimement à plus d'explorations et d'efforts de recherche pour approfondir les connaissances. D'autres, supposent la présence d'un aspect moléculaire bien spécifique à décoder.

Le but de ces travaux de recherche est de proposer une meilleure prise en charge de cette pathologie afin d'améliorer les résultats du traitement dans cette population et pouvoir prévenir l'apparition de ces cancers.

D'un point de vue de santé publique, il serait intéressant d'évaluer l'implication de chacun des facteurs de risque potentiels, pour lesquels on ne dispose actuellement d'aucune estimation, ce qui permettra une gestion et un suivi clinique appropriés. En outre, la baisse de l'incidence et l'amélioration de la mortalité, des taux de survie du cancer oral nécessitent une approche structurelle à plusieurs niveaux qui cible les individus, les professionnels de santé et la société.

3. BIBLIOGRAPHIE

- Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol -- Head Neck Surg.* 2015;153(4):504-11.
- Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102.
- Agrawal A, Shindell E, Jordan F, Baeva L, Pfefer J, Godar DE. UV Radiation Increases Carcinogenic Risks for Oral Tissues Compared to Skin. *Photochem Photobiol.* 2013a;89(5):1193-8.
- Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettgowda C. Exomic Sequencing of Medullary Thyroid Cancer Reveals Dominant and Mutually Exclusive Oncogenic Mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013b;98(2):E364-9.
- Alaizari N, Al-Maweri S, Al-Shamiri H, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J.* 2016;61(2):282-7.
- Bachar G, Hod R, Goldstein DP, Irish JC, Gullane PJ, Brown D, et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncol.* 2011;47(1):45-50.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours., 3 ème ed. Lyon: IARCPress; 2005.
- Beena V, Chauhan I, Heera R, Rajeev R. Oral cancer in young non-habituè females: a report of four cases and review of the literature: Oral cancer in young non-habituè females. *Aust Dent J.* 2011;56(3):322-7.
- Ben Slama L, Brygo A, Husson-Bui C, Hüttenberger B. Pathologie de la muqueuse buccale. Paris à vérifier: L'européenne d'édition; 2009.
- Brägelmann J, Dagogo-Jack I, El Dinali M, Stricker T, Brown CD, Zuo Z, et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. *Oral Oncol.* 2013;49(6):525-33.
- Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002–2011. *Oral Maxillofac Surg.* 2015;19(2):149-56.
- Castillo A. Human papillomavirus in upper digestive tract tumors from three countries. *World J Gastroenterol.* 2011;17(48):5295.
- de Castro Junior G, dos Santos-Silva AR, Aparecida de Azevedo Koike Folgueira M, Toporcov T. Tongue cancer in the young: *Curr Opin Oncol.* 2016;28(3):193-4.
- Chang JS, Lo H-I, Wong T-Y, Huang C-C, Lee W-T, Tsai S-T, et al. Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2013;49(10):1010-7.
- Chaturvedi P, Vaishampayan SS, Nair S, Nair D, Agarwal JP, Kane SV, et al. Oral squamous cell carcinoma arising in background of oral submucous fibrosis: A clinicopathologically distinct disease. *Head Neck.* 2013;35(10):1404-9.
- Chen X, Zhao Y. Human papillomavirus infection in oral potentially malignant disorders and cancer. *Arch Oral Biol.* 2017;83:334-9.

- Chi et al. AC. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma - an update. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(5):401-21.
- Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, Tharavichitkul E, Sriuthaisiriwong P, et al. Oral cavity cancers at a young age: Analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. *Oral Oncol.* 2006;42(1):82-7.
- Chocolatewala N, Chaturvedi P, Desale R. The role of bacteria in oral cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2010;31(4):126-31.
- Chuang S-C, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control.* 2012;23(1):69-88.
- Constantinides MS, Rothstein SG, Persky MS. Squamous cell carcinoma in older patients without risk factors. *Otolaryngol Neck Surg.* 1992;106(3):275-7.
- Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1995;121(2):157-60.
- Dahlstrom KR, Little JA, Zafereo ME, Lung M, Wei Q, Sturgis EM. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: A descriptive epidemiologic study. *Head Neck.* 2008;30(1):75-84.
- Dugre O. Dégénérescence maligne du lichen plan buccal [Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire]. [Nantes]: Université de Nantes, unité de formation et de recherche d'odontologie; 2015.
- Durr ML, Li D, Wang SJ. Oral cavity squamous cell carcinoma in never smokers: Analysis of clinicopathologic characteristics and survival. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):388-93.
- Eliot MN, Michaud DS, Langevin SM, McClean MD, Kelsey KT. Periodontal disease and mouthwash use are risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Causes Control.* 2013;24(7):1315-22.
- Evren BA, Uludamar A, İşeri U, Ozkan YK. The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living different residential homes. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(3):252-7.
- Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med* [Internet]. 2016 [cité 10 août 2017];14(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0623-5>
- Farshadpour F, Hordijk G, Koole R, Slootweg P. Non-smoking and non-drinking patients with head and neck squamous cell carcinoma: a distinct population. *Oral Dis.* 2007;13(2):239-43.
- Farshadpour F, Roepman P, Hordijk G, Koole R, Slootweg P. A gene expression profile for non-smoking and non-drinking patients with head and neck cancer: A different gene expression profile for non-users. *Oral Dis.* 2012;18(2):178-83.
- Ferguson BL, Barber S, Asher IH, Wood CR. Role of Oral Microbial Infections in Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):425-34.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
- Ferreira Antunes JL, Toporcov TN, Biazevic MGH, Boing AF, Scully C, Petti S. Joint and Independent Effects of Alcohol Drinking and Tobacco Smoking on Oral Cancer: A Large Case-Control Study. *Gorlova OY, éditeur. PLoS ONE.* 2013;8(7):e68132.

- Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45-56.
- Fortin A, Wang CS, Vigneault É. Influence of Smoking and Alcohol Drinking Behaviors on Treatment Outcomes of Patients With Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol.* 2009;74(4):1062-9.
- Foy J-P, Bertolus C, Michallet M-C, Deneuve S, Incitti R, Bendriss-Vermare N, et al. The immune microenvironment of HPV-negative oral squamous cell carcinoma from never-smokers and never-drinkers patients suggests higher clinical benefit of IDO1 and PD1/PD-L1 blockade. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1934-41.
- Fuentes de Araújo RL, de Fátima Lyko K, Funke VAM, Torres-Pereira CC. Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2014;36(1):65-8.
- Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, Berthiller J, Zhang Z-F, Lissowska J, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):1091-102.
- Gayathri K, Balachander N, Malathi L, Sankari SI. Candida in potentially malignant oral disorders. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(5):164.
- Goedert JJ, Hosgood HD, Biggar RJ, Strickler HD, Rabkin CS. Screening for Cancer in Persons Living with HIV Infection. *Trends Cancer.* 2016;2(8):416-28.
- Granier C, Karaki S, Roussel C, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers: rationnel et avancées récentes. *Rev Médecine Interne.* 2016;37:694-700.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
- Gupta B, Kumar N, Johnson N. Relationship of Lifetime Exposure to Tobacco, Alcohol and Second Hand Tobacco Smoke with Upper aero-digestive tract cancers in India: a Case-Control Study with a Life-Course Perspective. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(2):347-56.
- Hansen L, Olson J, Silverman SJ. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(3):285-98.
- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Mutat Res.* 2017;772:3-12.
- Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: Unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck.* 2010;32(4):499-503.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-89.
- Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wunsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1619-25.
- Hazarey VK, Erlewad DM, Mundhe KA, Ughade SN. Oral submucous fibrosis: Study of 1000 cases from central India. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(1):12-7.

- Hirai H, Tomioka H, Mochizuki Y, Oikawa Y, Tsushima F, Harada H. Clinical Course of Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients on Immunosuppressant and Glucocorticoid Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(9):1980-6.
- Hirota SK, Braga FP, Penha SS, Sugaya NN, Migliari DA, others. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(4):E227-31.
- Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiol Camb Mass.* 1992;3(4):300-9.
- Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, Iwai S, Hamada M, Noda T, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation: Promotion of oral cancer invasion by *P. gingivalis*. *Cell Microbiol.* 2014;16(1):131-45.
- Khajuria N, Metgud R. Role of bacteria in oral carcinogenesis. *Indian J Dent.* 2015;6(1):37.
- Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope.* 1999;109(10):1544-51.
- Koo K, Barrowman R, McCullough M, Iseli T, Wiesenfeld D. Non-smoking non-drinking elderly females: a clinically distinct subgroup of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(8):929-33.
- Kreimer AR, Chaturvedi AK. HPV-associated Oropharyngeal Cancers--Are They Preventable? *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2011;4(9):1346-9.
- Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. Oral squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients. *Head Neck Oncol.* 2010;2(1):24.
- Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. Oral cancer in men and women: are there differences? *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(1):51-5.
- Kutler D, Auerbach, Satagopan, Giampietro P, Batish S, Huvos A, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):106-12.
- Li R, Faden DL, Fakhry C, Langelier C, Jiao Y, Wang Y, et al. Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. *Head Neck.* 2015;37(11):1642-9.
- Lin Y-M, Sung W-W, Hsieh M-J, Tsai S-C, Lai H-W, Yang S-M, et al. High PD-L1 expression correlates with metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *PloS One.* 2015;10(11):e0142656.
- Lindenblatt R de CR, Martinez GL, Silva LE, Faria PS, Camisasca DR, Lourenço S de QC. Oral squamous cell carcinoma grading systems - analysis of the best survival predictor: Grading systems and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(1):34-9.
- Llewellyn C., Johnson KA, Warnakulasuriya AS. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med.* 2004;33:525-32.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya K. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol.* 2003;39(2):106-14.
- Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;16:601-12.

- Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L, et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol*. 2014;48(1):1-10.
- McCullough M, Farah C. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J*. 2008;53(4):302-5.
- Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, David Cannon R, Mary Rich A. Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2010 [cité 9 mai 2017];2. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jom.v2i0.5780>
- Montebugnoli L, Gissi DB, Marchetti C, Foschini MP. Multiple squamous cell carcinomas of the oral cavity in a young patient with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(5):556-558.
- Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol*. 2000;36(2):170-174.
- Müller S, Pan Y, Li R, Chi AC. Changing Trends in Oral Squamous Cell Carcinoma with Particular Reference to Young Patients: 1971-2006. The Emory University Experience. *Head Neck Pathol*. 2008;2(2):60-6.
- Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009;125(2):362-6.
- Neville B, Damm DD, Allen C, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial pathology*. 3ème. St. Louis: Saunders; 2009.
- Oliver RJ, Dearing J, Hindle I. Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. *Br Dent J*. 2000;188(7):362-366.
- Ortholan C, Lusinchi A, Italiano A, Bensadoun R-J, Auperin A, Poissonnet G, et al. Oral cavity squamous cell carcinoma in 260 patients aged 80years or more. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):516-23.
- Paget-Bailly S. Facteurs de risque professionnels des cancers des voies aéro-digestives supérieures: Synthèse des données épidémiologiques et analyse d'une étude cas-témoins, l'étude Icare [Thèse de doctorat]. [Paris]: Université Paris Sud; 2012.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. Increasing Incidence of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young White Women, Age 18 to 44 Years. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1488-94.
- Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leucoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1039-47.
- Piette E, Reychler H. *Lésions blanches de la muqueuse buccale et des lèvres*. Bruxelles. 2016.
- Poling JS, Ma X-J, Bui S, Luo Y, Li R, Koch WM, et al. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue. *Oral Oncol*. 2014;50(4):306-10.
- Porter S., Lodi G, Chandler K, Kumar N. Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C virus-associated lichen planus. *oral Oncology*. 1997;33(1):58-9.

- Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy [Internet]. UpToDate. 2017 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>
- Radoi L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Schmaus A, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(3):268-76.
- Rahman M, Sakamoto J, Fukui T. Bidi smoking and oral cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003;106(4):600-4.
- Randhawa T, Shameena PM, Sudha S, Nair RG, others. Squamous cell carcinoma of tongue in a 19-year-old female. *Indian J Cancer*. 2008;45(3):128-30.
- Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884-94.
- Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res*. 1998;150(5s):S30-S41.
- Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica*. 2008;93(4):511-7.
- Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Mortality in Dry-Cleaning Workers: An update. *Am J Ind Med*. 2001;39(2):121-32.
- Rushatamukayanunt P, Morita K-I, Matsukawa S, Harada H, Shimamoto H, Tomioka H, et al. Lack of Association between High-risk Human Papillomaviruses and Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Japanese Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4135-41.
- Salem A. Dismissing links between HPV and aggressive tongue cancer in young patients. *Ann Oncol*. 2010;21(1):13-7.
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity Is a Prognostic Factor in Elderly Patients with Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1449-57.
- Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Padmanabhan TK. Tobacco chewing, alcohol and nasal snuff in cancer of the gingiva in Kerala, India. *Br J Cancer*. 1989;60(4):638-43.
- Santos-Silva AR, Carvalho Andrade MA, Jorge J, Almeida OP, Vargas PA, Lopes MA. Tongue squamous cell carcinoma in young nonsmoking and nondrinking patients: 3 clinical cases of orthodontic interest. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014;145(1):103-7.
- Sarini J, Fournier C, Lefebvre J-L, Bonafos G, Van JT, Coche-Dequéant B. Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: a long-term retrospective review of 273 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(9):1089-92.
- Sassi LM, Cervantes O, Schussel JL, Stramandinoli RT, Guebur MI, Ramos GHA. Incidence of second primary oral cancer tumors: a retrospective study. *Rev Odonto Ciênc*. 2010;25(4):367-370.
- Scheidt JHG, Yurgel LS, Cherubini K, Figueiredo MAZ de, Salum FG. Characteristics of oral squamous cell carcinoma in users or non users of tobacco and alcohol. *Rev Odonto Ciênc*. 2012;27(1):69-73.
- Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Science*. 2011;333(6046):1157-60.
- Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*. 1983;12(6):418-424.

- Szturz P, Vermorken JB. Immunotherapy in head and neck cancer: aiming at EXTREME precision. *BMC Med* [Internet]. 2017 [cité 27 août 2017];15(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0879-4>
- 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). *Ann Oncol*. 2008;19(10):1681–90.
- Toner M, O'Regan EM. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Young: A Spectrum or a Distinct Group? Part 1. *Head Neck Pathol*. 2009a;3(3):246–8.
- Toner M, O'Regan EM. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Young: A Spectrum or a Distinct Group? Part 2. *Head Neck Pathol*. 2009b;3(3):249–51.
- Toporcov TN, Znaor A, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):169–85.
- Trieger N, Ship II, Taylor GW, Weisberger D. Cirrhosis and other predisposing factors in carcinoma of the tongue. *Cancer*. 1958;11(2):357–62.
- Troeltzsch M, Kn?sel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, et al. Clinicopathologic Features of Oral Squamous Cell Carcinoma: Do They Vary in Different Age Groups? *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(7):1291–300.
- Tsushima F, Sakurai J, Harada H. A case of upper gingiva carcinoma with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Aust Dent J*. 2015;60(3):404–7.
- Udeabor SE, Rana M, Wegener G, Gellrich N-C, Eckardt AM. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. *Head Neck Oncol* [Internet]. 2012 [cité 23 juin 2017];4. Disponible sur: <https://headandneckoncology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-3284-4-28>
- Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, Sautès-Fridman C, Tartour E, Kennedy EP, et al. Trial watch: IDO inhibitors in cancer therapy. *OncoImmunology*. 2014;3(10):e957994.
- Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes APN, Furuse C, Tarquinio SBC. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. *Braz Dent J*. 2012;23(5):586–590.
- Velleuer E, Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2014 [cité 11 mai 2017];1. Disponible sur: <https://molcellped.springeropen.com/articles/10.1186/s40348-014-0009-8>
- Vieira RAMAR, Minicucci EM, Marques MEA, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):105–114.
- Vigneron N, van Baren N, Van den Eynde BJ. Expression profile of the human IDO1 protein, a cancer drug target involved in tumoral immune resistance. *OncoImmunology*. 2015;4(5):e1003012.
- van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009;45(4–5):317–23.
- Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Nonsmokers and Nondrinkers: An Analysis of Clinicopathologic Characteristics and Treatment Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):551–7.
- Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *Eur J Dent*. 2011;5(1):101–6.
- Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, et al. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(1):95–100.

Zafereo ME, Xu L, Dahlstrom KR, Viamonte CA, El-Naggar AK, Wei Q, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity often overexpresses p16 but is rarely driven by human papillomavirus. *Oral Oncol.* 2016;56:47-53.

Zeng X-T, Deng A-P, Li C, Xia L-Y, Niu Y-M, Leng W-D. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. Hoque MO, éditeur. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e79017.

Zhang Y, Wang R, Miao L, Zhu L, Jiang H, Yuan H. Different Levels in Alcohol and Tobacco Consumption in Head and Neck Cancer Patients from 1957 to 2013. Wei Q-Y, éditeur. *PloS One.* 2015;10(4):e0124045.

Zimmer C. Les lésions précancéreuses de la muqueuse buccale. Rôle de l'odontologiste: dépistage et prise en charge [Thèse d'exercice: Chirurgie dentaire]. [Nancy]: Université Henri Poincare-Nancy 1 Faculté d'odontologie; 2010.

Annexes : Articles inclus dans la revue de la littérature

Référence de l'étude	Définition de la cavité orale	Localisation	Désignation de l'étude	Population d'étude	Facteurs de risque étudiés/ suggérés
Santos et al. 2016	(C00-C06) : Langue, lèvre supérieure et inférieure, plancher buccal, gencive, crête alvéolaire, trigone rétromolaire et palais.	Brésil	Analyse rétrospective sur 12 ans.	2311 cas de CECO dont 13 patients jeunes (<45 ans) non alcoolo-tabagiques diagnostiqués dans 2 hôpitaux de référence en oncologie.	<ul style="list-style-type: none"> * Alcool-tabagisme vs non alcool-tabagisme. * Exposition au soleil.
Dahlstrom et al. 2008	(C00-C06) : langue, gencive, trigone rétromolaire, plancher buccal, palais dur.	Amérique	Etude épidémiologique prospective de cohorte.	172 cas de cancer de la tête et du cou non alcoolo-tabagiques (73 cas de CECO) comparés à 1131 cas non alcoolo-tabagiques (310 cas de CECO).	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool-tabagisme vs non alcool-tabagisme • Suggérés : Reflux gastro-oesophagien, exposition aux rayonnements, expositions professionnelles.
Toporcov et al. 2015	Cavité orale définie selon la CIM-10 et les résultats sont séparés du pharynx et du larynx.	USA, Europe, Japan, Cuba	Analyse groupée de 25 études cas-témoins (INHANCE).	1390 cas de cancer de la langue et 1557 cas de cancer du plancher buccal.	Antécédents familiaux.
Udeabor et al. 2012	Cavité orale définie selon la CIM et les résultats sont séparés du pharynx.	Allemagne	Etude rétrospective sur 20 ans.	977 cas de cancer oraux et oro-pharyngés dont 38 patients (<40 ans) et atteints uniquement des CECO.	Agents infectieux comme HPV, VIH et virus Herpès Simplex.
Müller et al. 2008	Langue mobile, plancher buccal, palais dur, gencive, muqueuse buccale, crête alvéolaire, vermillon labial.	Amérique	Etude rétrospective (1971-2006).	1850 cas de CECO avec comparaison de deux cohortes appartenant à deux tranches d'âges différents (<40 ans/ >40 ans).	Suggérés : Exposition au soleil, susceptibilité génétique, immunodéficience, infections virales.
Patel et al. 2011	Cavité orale définie selon la CIM-0-3): Langue(C.20-C.23), lèvres supérieure et inférieure (C.00-C.09), plancher buccal (C.40-C.41, C.48, C.49), gencive (C.30,C.31,C.39) et autres sites de la bouche non spécifiés (C.50, C.60, C.61, C.62, C.68, C.69).	Amérique	Etude d'une série de cas.	32 776 cas de cancer oral et 6810 cas de cancer de la langue.	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies génétiques comme l'anémie de Fonconi. • Infections virales oncogènes. • Expositions environnementales.
Hirota et al. 2008	Langue, plancher buccal, lèvre inférieure, trigone rétromolaire, crête alvéolaire, muqueuse buccale.	Brésil	Analyse rétrospective d'une série de cas.	121 cas de CECO.	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents familiaux. • Alcool-tabagisme vs non alcool-tabagisme
Albuquerque et al. 2011	Langue	Portugal	Etude rétrospective de cohorte sur une période de 3 ans.	106 cancer des deux tiers antérieurs de la langue.	• Port de prothèses amovibles partielles ou complètes.
Kruse et al. 2011	Langue, plancher buccal, trigone rétromolaire, os maxillaire (palais dur, crête alvéolaire), crête alvéolaire mandibulaire, muqueuse buccale.	Suisse	Etude rétrospective d'une série de cas.	278 cas de CECO dont 68 patients non alcoolo-tabagiques.	• Suggéré : HPV.
Chitapanarux et al. 2006	Langue, gencive, plancher buccal, palais dur.	Thaïlande	Etude d'une série de cas.	20 cas de CECO dont 8 patients non alcoolo-tabagiques.	• Antécédents familiaux de cancer.
Scheidt et al. 2012	Cavité orale non définie	Brésil	Revue de la littérature.	-	Etudié : Alcool-Tabagisme vs non alcoolo-tabagisme.

Annexes : Articles inclus dans la revue de la littérature

Référence de l'étude	Définition de la cavité orale	Localisation	Désignation de l'étude	Population d'étude	Facteurs de risque étudiés/ suggérés
Farshadpour et al. 2007	Cavité orale codée selon la CIM-0	Pays-Bas	Analyse rétrospective de cohorte.	195 cas de cancer de la tête et du cou chez des patients non alcoolo-tabagiques dont 130 cas de cancer oral.	Suggérés : • HPV. • Lichen plan oral. • Régime alimentaire inadéquat. • Prédilection familiale.
Ortholan et al. 2009	Langue mobile, gencive, trigone rétromolaire, plancher buccal, palais dur, joue, muqueuse labiale.	France	Etude rétrospective de cohorte.	260 cas de cancer oral chez des sujets âgés (>80 ans).	Etudiés pour 84% des femmes âgées : • Traumatisme chronique lié au port de prothèses amovibles. • Histoire de lichen
Harris et al. 2010	Langue mobile, plancher buccal et autres localisations non spécifiées mais bien séparées de l'oropharynx, l'hypopharynx et du larynx.	Amérique	Etude d'une série de cas.	78 cas de cancer de la tête et du cou dont 42 cas de cancer oral.	Suggérés : • HPV • Autres agents infectieux cancérogènes non encore élucidés.
Kruse et al. 2010	Langue, plancher buccal, trigone rétromolaire, muqueuse buccale, crête alvéolaire maxillaire et mandibulaire.	Suisse	Etude d'une série de cas.	278 cas de CECO dont 67 patients non alcoolo-tabagiques.	Suggérés : • HPV
Wiseman et al. 2003	Cavité orale non définie mais les résultats sont séparés du larynx et de l'oropharynx.	Amérique	Etude d'une série de cas.	1648 cas de cancer de la tête et du cou dont 30 cas de cancer oral chez des patients non alcoolo-tabagiques.	Suggérés : • Antécédents de tumeur primaire (thorax, utérus, ovaire, colon, peau). • Antécédents familiaux de cancer.
Canstantinides et al. 1992	Cavité orale non définie mais les résultats sont séparés du larynx et de l'oropharynx.	Amérique	Etude rétrospective d'une série de cas.	10 cas de cancer de la tête et du cou chez des patients non alcoolo-tabagiques dont 6 cas de cancer oral.	Traumatisme lié au port de prothèses amovibles.
Troeltzsch et al. 2014	Langue, plancher buccal, crête alvéolaire maxillaire et mandibulaire.	Allemagne	Etude rétrospective de cohorte.	739 cas de CECO dont 11 patients jeunes (<40 ans) et 17 patients âgés (>80 ans).	HPV
Llewellyn et al. 2004	Cavité orale codée selon la CIM-10 : (C00-C06).	Angleterre	Etude cas-témoins à partir d'un ensemble d'hôpitaux.	53 cas de cancer oral/ 91 témoins.	Etudiés : consommation de fruits et légumes Suggérés : Prédilections génétique, infections virales, pratiques sexuelles.
Koo et al. 2013	Cavité orale codée selon la CIM : Langue, plancher buccal, trigone rétromolaire, palais dur, crête alvéolaire maxillaire et mandibulaire, muqueuse buccale.	Australie	Etude de cohorte de 2007 à 2010.	169 cas de CECO dont 41 patients non alcoolo-tabagiques.	Etudié : Alcool-Tabagisme vs non alcoolo-tabagisme. Suggérés : HPV+ expositions environnementales aux toxines.
Vargas-Ferreira et al. 2012	Langue, lèvres, muqueuse buccale, gencive et palais dur.	Brésil	Revue de la littérature.	Cancer de la cavité orale.	HPV et statut socio-économique
Durr et al. 2013	Langue, plancher buccal, trigone rétromolaire, palais dur, crête alvéolaire maxillaire et mandibulaire, muqueuse buccale.	Amérique	Etude rétrospective de deux cohortes.	531 cas de cancer oral dont 172 patients non alcoolo-tabagiques.	Etudié : Alcool-Tabagisme vs non alcool-Tabagisme Suggérés : • Mutations génétiques • Agents pathogènes
Bachar et al 2011	Langue	Canada	Etude de cohorte	291 cas de cancer de la langue dont 116 patients RF-.	Etudié : Alcool-Tabagisme vs non alcool-Tabagisme Suggérés : Mauvaise hygiène bucco-dentaire, lichen plan, origine ethnique, antécédents personnels de cancer des VADS, altération génétique, infection virale (HPV/Hépatite A ou C)

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

SOLTANI Dora. Facteurs de risque des cancers de la cavité orale : à propos des patients non alcoolo-tabagiques. 2018. 60 p. : ill., tabl. Réf. Biblio. : 50-57.

Sous la direction des : Pr *Géraldine LESCAILLE* et Dr *Juliette ROCHEFORT*

Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2018

RESUME :

Les cancers de la cavité orale (CECO) représentent environ un quart des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) et sont à la quatrième place masculine française en termes de prévalence de cancer. Bien que ceux-ci soient majoritairement associés à une intoxication alcoolo-tabagique, on observe néanmoins une augmentation de leur proportion sans risque associé connu. Les études rapportent des taux d'incidence variables, jusqu'à 37 % des cancers de la cavité orale, avec une augmentation croissante de leur prévalence. S'il est admis à l'heure actuelle que le papillomavirus est responsable de l'augmentation des cancers de l'oropharynx, il a été également démontré qu'il n'était pas associé à ces cancers de la cavité orale.

Dans ce travail, notre objectif était de mieux caractériser les CECO en fonction de leurs facteurs de risque. D'après notre analyse, nous avons pu constater que les patients non alcoolo-tabagiques partagent un ensemble de caractéristiques cliniques spécifiques. Ils se développent plus particulièrement chez les jeunes de moins de 40 ans, plus spécifiquement au niveau de la langue, ou chez les patients âgés de plus de 70 ans. Il n'existe pas de lien avec le sexe pour les plus jeunes, mais une prédilection pour le sexe féminin comparé aux alcoolo-tabagiques en âge avancé. Bien que certains auteurs soient en faveur de tumeurs moins agressives, le pronostic des patients atteints de CECO sans facteur de risque identifié reste controversé en comparaison aux patients alcoolo-tabagiques.

Ces observations sont en faveur d'une hétérogénéité clinique des cancers de la cavité orale et nous amènent à envisager d'autres facteurs de risques que l'alcool ou le tabac, auxquels cette population serait exposée. Les auteurs évoquent la prédisposition génétique, les expositions professionnelles et environnementales, l'hygiène de vie et l'alimentation ainsi que les infections à potentiel cancérigène.

Toutefois, bien que des arguments épidémiologiques, cliniques, génomiques et moléculaires chez les patients jeunes atteints de CECO sans facteur de risque identifié soient en faveur d'une potentielle infection virale, aucun génome viral n'a été identifié dans ces cancers. Enfin, par extrapolation à des signatures génomiques observées dans le cancer du poumon, une étude récente évoque que ces patients pourraient être de meilleurs répondeurs que les patients alcoolo-tabagiques aux nouvelles stratégies d'immunothérapie par inhibiteurs d'immune check point.

TITRE en anglais : Risk Factors for Cancers of the Oral Cavity : About Non-Smoker and Non-Drinker Patients

DISCIPLINE : Chirurgie buccale (pathologie)

MOTS-CLES Français : cancer de la cavité buccale ; tumeurs de la bouche (FMeSH) ; patients jeunes ; non alcoolo-tabagiques ; sujet âgé (FMeSH) , facteurs de risque (FMeSH).

MOTS-CLES Anglais : oral cavity cancer; mouth neoplasms (MeSH) ; young patients ; non-smoker ; non drinker ; elderly (MeSH; risk factors (MeSH).