

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1566

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Btissam FIHRI

Interne des Hôpitaux

Le 04 octobre 2013

LA TRANSLOCATION MECT1-MAML2 DANS LES CARCINOMES
MUCOEPIDERMOÏDES DES GLANDES SALIVAIRES :
IMPLICATIONS DIAGNOSTIQUE, PRONOSTIQUE ET
THERAPEUTIQUE.

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ
Co-directrice de thèse : Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Elie SERRANO
1er assesseur : Monsieur le Professeur Bernard FRAYSSE
2ème assesseur : Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ
3ème assesseur : Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE
Suppléant : Monsieur le Docteur Michel RIVES



P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELIBLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRAND E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLED F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU G.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER G.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIÈRE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ G.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL B.	Nutrition
Mme CASSAING B.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI B.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN B.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND B.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GABOURDY F.	Biochimie
Mme GAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme GOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHAGGAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMALHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

**A notre Maître et Président du jury de thèse,
Monsieur le Professeur Elie Serrano,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse-Rangueil,
Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervicofaciale.**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant notre jury de thèse.

Je vous remercie personnellement de m'avoir permise d'accéder à l'enseignement et à la formation de cette discipline.

Nous apprécions toutes ces qualités qui font de vous un chef de service toujours à l'écoute de son équipe, pédagogue, diplomate, humain et grand orateur (même en anglais !).

Vous faites partie de ces chirurgiens qui donnent l'illusion de la facilité du geste alors qu'il n'en est rien.

Nous espérons pouvoir profiter de votre expérience médicochirurgicale et de votre savoir encore longtemps.

Veillez accepter ce témoignage de notre immense reconnaissance.

**A notre Maître et juge,
Monsieur le Professeur Bernard Fraysse,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse-Purpan,
Service d'oto-rhinologie-laryngologie.**

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger notre travail.

Votre expérience, votre parcours, votre savoir, votre logique ainsi que vos qualités chirurgicales sont un exemple pour nous.

Votre sens critique et votre expertise notamment en matière de méthodologie seront constructifs pour notre travail.

Veillez accepter ce témoignage de notre profond respect.

**A notre Maître et Co-directrice de thèse,
Madame le Professeur Emmanuelle Uro-Coste,
Professeur des universités et Praticien Hospitalier,
Service d'anatomie pathologique et d'histologie-cytologie.**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir aidé à diriger ce travail dont le sujet n'est autre que le vôtre et donc d'avoir autorisé une interne d'une autre discipline à s'y intéresser.

J'espère que le résultat est à la hauteur de votre attente et que vous n'êtes pas déçue.

Je vous remercie également pour votre patience et votre gentillesse et je tiens à vous faire part de mon admiration pour votre spécialité.

Ce travail inspirera peut-être d'autres collaborations entre chirurgiens et anatomopathologistes.

Veillez accepter l'expression de ma grande gratitude.

**A notre Maître et juge,
Monsieur le Docteur Michel Rives,
Oncologie-radiothérapie.**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à notre jury et de juger notre travail.

Votre avis est très important pour nous.

Je vous suis très reconnaissante pour votre enseignement lors de ce semestre et j'ai découvert grâce à vous d'autres aspects de la cancérologie.

Nous admirons vos qualités de pédagogue, votre disponibilité, votre gentillesse et votre humour.

Veillez accepter ce témoignage de mon admiration.

**A mon Maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Sébastien Vergez,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
Service d'oto-rhinologie-laryngologie et de chirurgie cervicofaciale.**

« Toute vocation commence par l'admiration. »

Michel Tournier.

Et tu as renforcé ma vocation. Travailler à tes côtés (ou devrais-je dire sous tes ordres?) et profiter de ton savoir et de ton expérience est une énorme chance. C'est très stimulant et on a toujours envie de faire mieux. Tu es un exemple pour moi et beaucoup d'autres tant au niveau professionnel que personnel. En plus d'être un excellent chirurgien et médecin, novateur et entreprenant, tu es d'une diplomatie et d'un calme à toute épreuve, un très (trop) bon joueur de babyfoot et tu as une famille magnifique (encore félicitations à Aurélie et toi pour le petit dernier) et j'en passe.

Merci d'être là pour nous et je suis sûre que tu continueras à éveiller des vocations chez les plus jeunes. Je suis ravie de travailler encore avec toi.

A mes parents,

Vous m'avez offert le plus beau cadeau dont on puisse rêver : vous avez cru en moi. C'est ça qui m'a donné des ailes dans les moments difficiles et je vous en serai éternellement reconnaissante (ce, sans parler du fait que vous m'avez donné la vie et transmis une double culture enrichissante). J'en suis là et je suis la personne que je suis grâce à vous. Maman, douce, forte, d'une sagesse infinie et toujours de bons conseils et Papa, le cœur immense, protecteur et toujours là quand je crie au secours, vous êtes les parents parfaits. Je vous aime et j'espère ne jamais vous décevoir.

Maman, je vais faire là un aveu que je n'ai jamais osé te faire : le couscous de Papa est meilleur que le tien. Pardon

A Mehdi et Amina,

J'ai grandi avec vous et j'adore les adultes que vous êtes devenus : Mehdi (Daddy), un jeune homme intelligent, adorable, le cœur sur la main, je te souhaite tout le bonheur du monde avec ta douce et Amina (Minouche) une belle jeune femme talentueuse, tu feras un excellent médecin, j'en doute pas un seul instant. Merci pour ton soutien et tes bons conseils, j'ai toujours admiré ta maturité.

Je pense qu'une fratrie aussi soudée et complice est rare. J'espère rester la grande sœur sur qui vous pourrez toujours compter.

A mes grands parents,

Vous n'êtes malheureusement tous plus de ce monde et je tiens à vous rendre hommage ici. Vous étiez des gens exceptionnels en tout point.

A mes oncles, tantes et cousines et cousins, que je ne citerai pas, famille très nombreuse oblige...

Je ferai une exception pour mes tantes Zineb, Hajiba, Souad, Khadija, Fatna et Nadia et leurs maris Alain et Michel et mes cousines Khadija, Hind et Fatima-Zahra, vous me manquez beaucoup. Même si la distance nous sépare, je pense très fort à vous.

A tous ceux qui nous ont quittés beaucoup trop tôt...

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Jean-Jacques Pessey :

Ce fut un honneur de travailler à vos côtés et de profiter de votre très grande expérience et de votre humour sans faille. Soyez sûr de tout mon respect et de ma grande admiration.

Monsieur le Professeur Olivier Deguine :

Je vous suis reconnaissante pour ce semestre passé à vos côtés pendant lequel j'ai beaucoup appris et admiré votre dextérité et l'étendue de votre savoir. Soyez assuré de mon respect.

Madame le Professeur Virginie Woisard :

Les « business women » n'ont rien à t'envier ! J'espère que tous tes projets seront menés à bien. Merci pour ton enseignement.

Monsieur le Professeur Jacques Lagarrigues

Monsieur le Professeur Patrick Chaynes

Monsieur le Professeur Jean-Christophe Sol

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Delord

Madame le Professeur Elisabeth Moyal

Dr Adil Benlyazid:

Adil, merci pour tout ton enseignement notamment le « comment se positionner au bloc pour s'économiser la colonne vertébrale » ! La mission humanitaire a été une très riche expérience et je te remercie de m'en avoir donné l'occasion. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

Dr Jérôme Sarini :

Jérôme, j'ai toujours admiré ta rigueur et ta pédagogie et je suis très honorée de continuer à travailler à tes côtés et profiter encore de ton expérience. J'espère arriver un jour à ce niveau d'exigences avec moi-même. Merci pour ton enseignement.

Dr Josiane Percodani : Merci pour le partage de tes connaissances et tous tes conseils. Viva Corsica !

Dr Anne Decotte : Merci beaucoup pour ton soutien et ta gentillesse. Solidarité féminine !!!

Dr Sabine Crestani : Merci également pour ton soutien psychologique et ta gentillesse et ces nombreuses « pauses glaces » à écouter mes déboires ! et merci à **Thomas** dont l'efficacité n'est plus à prouver !

Dr Henri Laporte

Dr François Cacès

Dr Luc Bonnal

Dr Dominique Baux

Dr Isabelle Fontès

Dr Iskandar

Dr Anne Cernier
Dr Vincent Lubrano
Dr Sylvain Fowo
Dr Jean-Baptiste Dandine
Dr Marie-Josée Estève-Fraysse
Dr Marie-Noëlle Calmels
Dr Anne Laprie, Dr Martine Delannes, Dr Jean-Marc Bachaud, Dr
Françoise Izard,
Dr Brigitte Delafontan

Merci pour vos enseignements et votre participation à ma formation. J'espère en avoir été digne.

A Monsieur le Professeur Ignacio Garrido : merci pour ton soutien et ton humour décadent !

Au Dr Gwenael Ferron

A Eva, Alejandra, Hélène, le trio de choc de l'ICR

Aux anesthésistes sans qui on ne pourrait pas faire grand chose et qui sont toujours de bons conseils : **Dr Canut, Dr Poumayou, Dr Rougé, Dr Izard, Dr Chaminade et Dr Pierre**

A tous mes chefs de clinique et assistants et notamment :

Benjamin, dit Benben, merci pour tout ce que tu m'as appris, t'es un exemple pour moi (sauf au baby). Mauvaise nouvelle : tu vas devoir me supporter encore un petit peu ☺. Encore félicitations à **Léo** et toi pour la belle petite Louise.

Guillaume ou l'homme élégant, intelligent et toujours d'humeur égale ! J'oubliais l'homme drôle malgré lui ! Félicitations pour le petit dernier.

Mathieu M. et Clémence : merci pour le semestre passé à vos côtés et j'en profite pour dire à Mathieu que je m'appelle Btissam et pas Tissant ☺

Justin dit Marcel Pagnol : ton passage à Toulouse fut bref mais intense ! Tu as toute mon amitié.

Anne Duc. pétillante comme la badoit ! Merci pour ton aide quand je me suis retrouvée en mode « Terre Inconnue » dans le bunker de l'ICR !

Sabrina : je te souhaite bonne chance aux USA (american dream...) Ton rire va beaucoup me manquer ! merci pour tout.

Mention spéciale à **Sébastien Albert** qui m'a tout simplement fait découvrir l'ORL pendant mon externat ainsi qu'**Héloïse, Julien et Tam**, des supers internes parisiens (hé oui, ça existe) et au **Dr Patrick Piller** qui m'a accueillie sur l'île la plus belle qui soit, La Nouvelle-Calédonie, pour un stage inoubliable.

Blandine, Myriam, Nathalie et Boris : je vous ai connus en tant que « bébé chefs ». Bon courage à vous pour la suite !

Anne Staub : merci pour tous tes bons conseils !

« Les amis : une famille dont on a choisi les membres. »

Alphonse Karr.

A Benoît : Merci mille fois pour ton aide et ton soutien sans faille ! Bientôt ton tour... je te revaudrai ça !

A Tran : la vie va nous sourire !

A Léa : A mon tour docteur ! Je suis très fière de toi et merci pour ton énorme soutien !

A Lamine dit mimine : J'en profite pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi ! Je te souhaite que du bonheur.

A Seav dit chengo : Merci au lyonnais pour ton soutien !

A Ajay, Phuoc-Taï, Arnold, Florian, Dominique, Imène:

la team de Condorcet, même si vous êtes éparpillés un peu partout dans le monde et qu'on est obligé de se rencontrer à Kyoto ou Hong Kong, vous restez dans mon cœur !

A Christelle P. et Olga : mes montpelliéraines adorées ! A quand notre prochain WE espagnol ?

A Anne Gr. : je suis vraiment heureuse de t'avoir rencontrée ! tu as toute mon amitié et merci pour tout.

A Aurélien : plus qu'un co-interne, j'ai trouvé un ami, une épaule ! merci pour ta bonne humeur permanente ! bientôt ton tour... tu auras tout mon soutien !

A Lucie E. et Gaëtan et le petit Malo : Allez Marshmallow ! Merci pour votre soutien ! une famille en or...

A Marie –Charlotte et Samira : l'équipe de Tarbes au complet ! vous me manquez.

A Thomas, Beber et Loïc avec qui je partage mes hobbies cachés de Geek ! Félicitations à Thomas et **Fanny** ainsi qu'à Loïc et **Julia** pour les petits derniers.

A Magda, Maysa et Malak, vous faites partie de ma famille

A Aurore et Olivia,

A Pierrick et Julie S. et le petit Lino : une autre famille en or, j'étais heureuse de retrouver une autre parisienne dans le midi !

A Jacotte, Pierre M., Anthony et Nathalie L.

A Erwan

A Jean-Marc, futur beau-frère

Et mention spéciale à **Monia** sans qui je n'aurai rien pu faire de ce travail !

D'une efficacité redoutable, d'une disponibilité et d'une gentillesse immense !!!

Merci du fond du cœur !

A mes Co-internes:

A Manu : tu as le cœur sur la main et as été d'un soutien sans faille et je t'en remercie ! Toulouse ne pourra plus se passer de toi !

A Christelle T. et Julie De (co-galérienne), mes futurs co-chefs et j'en suis sincèrement ravie, je ne pouvais pas mieux tomber !

A Sarah A., tu vas nous manquer et je suis sûre que tout se passera bien pour toi !

A Alexandra (la pile Duracel) et **Julie Di** : Bon courage pour la suite !

Aux jeunes ORL : **Gaël** (le Gâteaux), **Marc** (Le Blond), **Clément** (Le Cow Boy), **Anthony** (AaanThoonny), **Ahmed** (le Prince Emirati), **Charles-Edouard** (Le Barbu)

Aux ORL en herbe : Yohan, Sarah, Sébastien

Aux futurs Radiothérapeutes : Merci pour votre accueil

Anouchka (co-galérienne bis, ou schtroumpfeuse au choix, merci pour ton soutien sans faille), **Nadia** (et ton humeur toujours égale, le soleil et le sourire de la radiothérapie !), **Anne D.** (je suis vraiment heureuse d'avoir fait ta connaissance, merci d'avoir écouté mes lamentations !), **François** (dit Pic-Pic, toutes mes félicitations pour ton mariage et ta turista à venir) et **Mathieu R.** (dit Mat-Mat, l'urologue le plus adorable et compétent que je connaisse, bon j'en connais pas des masses... ☺)

A ceux que j'ai rencontré lors de mes stages : **Ludivine, Jean, Marylou, Franck, Maxime Guérin** (merci beaucoup pour ton aide, je te rendrai la pareille !), **Mony, Jonathan...**

Aux équipes rencontrées au cours de mon internat sans lesquelles l'hôpital ne serait pas ce qu'il est ! J'ai été très heureuse de travailler avec vous tous !

A l'ORL 1B beach : **Lucie** (le papillon), **Jade** (Jadou/ le chat blanc/ la White), **Emilie** (Mimimimi), **Arnaud** (Nono pas le robot), **Nathalie C.** (ma deuxième maman, Biiii), **Gaëlle** (pourquoi t'es partie ?), **Bergeline** (la (belle) Black), **Coralie D.** (va chercher Bonheur !), **Céline Gre** (Kermitt), **Céline Gri** (Speedy Gonzales), **Constance** (la frange), **Luce** (une autre maman), **Coralie** (nuit calme), **Marie** (Siciliana):

Merci de m'avoir aidée, nourrie et soutenue moralement pendant toutes ces heures passées au fond du service, je ne l'oublierai jamais !

Marjo (tu nous manques), **Véro** (bienvenue !), les 2 **Christelle, Isabelle, Nadine, Chantal, Lydie**

A Sandrine, Delphine et les autres de l'Orl 0B

Au Bloc Larrey : L'équipe chic et choc, vous êtes les meilleures
Claudine Oliva (merci pour votre efficacité !), **Maïté** (une vraie maman),
Adela (nos conversations me manquent !), **Sonia**, **Mumu** (Speedy bis),
Christine (la douce), **Michelle** (tu as tout mon soutien), **Séverine** (Speedy ter),
Gene Annie, **Domi**, **Dédé**, **Fred**, **Sandra**, **Marie-Christine**, ...

A Marie et Isabelle pour leur soutien et leur aide ! Merci d'avoir écouté mes déboires !

A la consultation ORL que j'adore: **Claire**, les **2 Michèle**, **Mireille**, **Nicole**,
Pascale, **Danielle**, **Chantal**, **Amélie** et les orthophonistes du service

Aux supers secrétaires de la consultation de Larrey et de Purpan :
Marie-Ange, **Marion**, **Carole 1** et **Carole 2** : ne changez rien, vous êtes parfaites ! **A Mumu et Marlène**

A Véro et ses audios

Aux 2 supers Women de la consultation ORL de l'ICR, j'ai nommé
Alexandra et Françoise

A Jean-Claude Farenc, le meilleur orthophoniste du monde

Au bloc de l'ICR : **Ludovic**, **Natacha**, **Estelle**, **Corinne**, **Fabienne**,
Véronique, **Eugénie**, **Camille**, **Christophe**, **Alain**, **Patrick**,...

A l'ORL Purpan : les **2 Aurélie**, **Dorothée**, **Solange**, les **2 Delphine**, et le personnel du bloc

Aux manipulateurs du Bunker de l'ICR : par ordre alphabétique

Alex, **Alexandra**, **Audrey**, **Caro**, **Chloé**, **Christine**, **Cyril**, **Daniel**, **Elodie**,
Eric, **Fanny**, **Florence**, **Guillaume**, **J-B**, **Jessica**, **Josiane**, **Loïc**, **Magalie**,
Mylène, **Piétrou** et **Samuel** : merci pour votre bonne humeur!

Aux physiciens notamment **Luc** (je suis ton père) et **Thomas**, aux dosimétristes et aux secrétaires de radiothérapie

Et à tous ceux que j'ai oubliés...

A Adrien S.,

« Tout est provisoire : l'amour, l'art, la planète Terre, vous, moi. La mort est tellement inéluctable qu'elle prend tout le monde par surprise. Comment savoir si cette journée n'est pas la dernière ? On croit qu'on a le temps. Et puis tout d'un coup, ça y'est, on se noie, fin du temps réglementaire. La mort est le seul rendez vous qui ne soit pas noté dans votre organizer.»

99 F, Octave.

Carpe Diem.

Horace.

Coup de gueule envers les cambrioleurs qui vous piquent votre ordinateur (ainsi que le disque dur externe à côté, tant qu'à faire) à 3 mois de votre thèse...

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	20
TABLE DES TABLEAUX	21
TABLE DES ANNEXES	21
LISTE DES ABREVIATIONS	22
INTRODUCTION.....	23
GENERALITES.....	25
1. Généralités sur les glandes salivaires.....	25
1.1. Embryologie.....	25
1.2. Histologie.....	26
1.2.1. Organisation architecturale	26
1.2.2. Les éléments sécréteurs.....	27
1.2.3. Les éléments excréteurs	28
1.3. Anatomie.....	29
1.3.1. La glande parotide.....	29
1.3.1.1. Les rapports de la loge parotidienne	29
1.3.1.2. Les rapports dans la loge parotidienne.....	30
1.3.1.3. Le conduit parotidien (ou canal de Sténon)	31
1.3.1.4. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique	32
1.3.2. La glande submandibulaire	32
1.3.3. La glande sublinguale.....	33
1.3.4. Les GSA	33
1.4. Fonction	34
1.5. Méthodes d'exploration et éléments de radioanatomie	34
1.5.1. L'examen clinique.....	35
1.5.2. L'échographie.....	35
1.5.3. La tomodensitométrie.....	36
1.5.4. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	36
1.5.5. La biopsie	37
1.5.6. La cytoponction à l'aiguille fine	37
2. Pathologie tumorale maligne des glandes salivaires : focus sur le carcinome mucoépidermoïde.....	39
2.1. Epidémiologie.....	39
2.2. Localisations	39
2.3. Histologie.....	40
2.3.1. Généralités.....	40
2.3.2. Caractéristiques histologiques du CME	40
2.3.3. Variantes histologiques et diagnostics différentiels	41
2.4. Facteurs de risque	42
2.5. Diagnostic	43
2.5.1. Caractéristiques cliniques.....	43

2.5.2.	Caractéristiques à l'imagerie et bilans d'extensions locale, régionale et à distance.....	44
2.5.3.	Diagnosics cytologique et histologique	47
2.5.3.1.	La cytoponction à l'aiguille fine dans le CME	47
2.5.3.2.	L'examen extemporané	48
2.5.3.3.	L'examen anatomopathologique définitif	48
2.6.	Grade histologique	48
2.7.	Classification TNM et stades	51
2.8.	Pronostic	52
2.9.	Traitement	54
2.9.1.	La chirurgie	54
2.9.1.1.	La parotidectomie.....	55
2.9.1.2.	La chirurgie des autres glandes	56
2.9.1.3.	Le curage ganglionnaire	57
2.9.2.	La radiothérapie externe.....	58
2.9.2.1.	Les indications.....	58
2.9.2.2.	Techniques et Principes.....	59
2.9.2.3.	Les complications.....	60
2.9.3.	La chimiothérapie.....	60
2.10.	La surveillance après traitement	61
3.	<i>La translocation MECT1-MAML2</i>	63
3.1.	Généralités sur l'oncogénèse	63
3.2.	Les gènes de fusion dans les carcinomes	64
3.3.	La translocation MECT1-MAML2	65
3.3.1.	Définition	65
3.3.2.	Fonction.....	66
3.3.3.	Spécificité au CME	67
3.4.	Techniques de recherche des gènes de fusion dans les carcinomes.....	70
3.4.1.	La FISH.....	70
3.4.2.	La RT-PCR.....	72
	ETUDE MONOCENTRIQUE.....	73
1.	<i>Introduction</i>	73
2.	<i>Matériels et méthodes</i>	73
2.1.	Sélection des cas	73
2.2.	Données cliniques et évènements carcinologiques	73
2.3.	Détermination du statut MECT1-MAML2	74
2.4.	Analyse statistique	75
3.	<i>Résultats</i>	75
3.1.	Caractéristiques cliniques des patients atteints de CME.....	75
3.2.	Modalités du diagnostic	77
3.3.	Traitements	78
3.4.	Résultats anatomopathologiques.....	78
3.5.	Evènements carcinologiques et survie	79
3.6.	Facteurs pronostiques de la survie	80

3.7.	Détection de MECT1-MAML2	80
3.8.	Association du statut MECT1-MAML2 et des caractéristiques cliniques des patients	81
3.9.	Corrélation entre le statut MECT1-MAML2 et le grade histologique	81
3.10.	Influence du statut MECT1-MAML2 sur la survie globale et la survie sans maladie	81
4.	<i>Discussion</i>	83
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE		85
1.	<i>Question</i>	85
2.	<i>Méthodologie</i>	85
2.1.	Stratégie de recherche	85
2.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion	86
2.3.	Extraction et analyse des données.....	86
2.4.	Limites de la revue.....	87
3.	<i>Résultats</i>	87
3.1.	Etudes incluses.....	87
3.2.	Comparaison des caractéristiques cliniques des patients positifs et négatifs à la translocation.....	89
3.3.	Prévalence de la translocation par stade de la maladie.....	89
3.4.	Prévalence de la translocation par grade histologique.....	90
3.5.	Corrélation entre la présence ou l'absence de la translocation et la survenue d'évènements carcinologiques et/ou la survie.....	90
4.	<i>Discussion</i>	92
PERSPECTIVES.....		94
CONCLUSION.....		96
BIBLIOGRAPHIE		97
ANNEXES.....		103

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Etapes de développement des bourgeons des GS principales :	26
Figure 2 : Histologie des glandes salivaires. (Yves Clermont et al) [6].....	28
Figure 3 : Dissection anatomique sur cadavre montrant l'intrication du nerf facial dans la parotide [9].....	31
Figure 4 : Nodule bleuté de CME du palais dur [48].	44
Figure 5 : Coupe coronale d'IRM en T2 montrant un CME de bas grade de la glande submandibulaire gauche.	45
Figure 6 : Coupe axiale d'IRM en T1 SE montrant un CME du lobe profond de la parotide gauche.....	46
Figure 7 : Coupe axiale d'IRM en T1 Gado de CME de haut grade du lobe profond de la parotide gauche.	46
Figure 8 : CME de bas grade avec importante composante kystique [61].....	50
Figure 9 : CME de grade intermédiaire [62]	51
Figure 10 : CME de haut grade avec hypercellularité et cellules épidermoïdes prédominantes [61].	51
Figure 11 : Translocation aboutissant à la formation du gène MECT1-MAML2 [98].....	65
Figure 12 : Schéma de la coactivation par MECT1-MAML2 de la transcription de gènes-cibles par la voie de signalisation CREB [106].....	67
Figure 13 : Photographie au microscope à fluorescence après hybridation avec sondes MECT1 et MAML2	71
Figure 14 : Taux de survie globale (Overall Survival) de tous les patients de la cohorte.....	79
Figure 15 : Taux de survie sans maladie (Disease free Survival) de tous les patients de la cohorte.....	80
Figure 16 : Taux de survie globale en fonction du statut MECT1-MAML2 (n = 23).	82
Figure 17 : taux de survie sans maladie en fonction du statut MECT1-MAML2 (n = 23).....	82

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification histologique des CME de l'AFIP 1998 [29].	49
Tableau 2 : Classification histologique des CME modifiée par Brandwein 2001 [59].	49
Tableau 3 : Résultats des histologies de tumeurs des GS non mucoépidermoïdes testées pour la fusion.	69
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la cohorte des patients atteints de CME.	76
Tableau 5 : Modalités de diagnostic des CME de la cohorte.	77
Tableau 6 : Corrélation du grade histologique et du statut MECT1-MAML2.	81
Tableau 7 : Sélection des études pour inclusion dans la revue.	88
Tableau 8 : Prévalence de la translocation par stade de la maladie.	90

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires selon l'OMS (2005) [32].	104
Annexe 2 : Classification histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires par grade histopathologique [32].	105
Annexe 3 : Classification TNM des glandes salivaires principales par l'AJCC (2009) [63].	106
Annexe 4 : Stades de la maladie des carcinomes des glandes salivaires selon l'AJCC (2009) [63].	107
Annexe 5 : Corrélation des caractéristiques cliniques des patients et du statut MECT1-MAML2 (Etude).	108
Annexe 6 : Comparaison des caractéristiques cliniques des patients positifs et négatifs à la translocation (Revue).	109
Annexe 7 : Prévalence de la translocation par grade histologique (Revue)	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC: *Apparent Diffusion Coefficient*

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AFIP: *Armed Forces Institut of Pathology*

AgNor: *Argyrophillic Nuclear Organizer Region*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ARN: Acide Ribonucléique

CME: Carcinome MucoEpidermoïde

CMV: Cytomégalovirus

CREB: *C-AMP Response Element Binding Protein*

EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

FDG: Fluorodéoxyglucose

FISH: Hybridation Fluorescente *in situ*

FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

GS: Glandes Salivaires

GSA: Glandes Salivaires Accessoires

GSP: Glandes Salivaires Principales

Her-2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*

HPV: *Human Papillomavirus*

INCa: Institut National du Cancer

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

MAML2: *Mastermind-like gene family 2*

MECT1: *Mucoepidermoid Carcinoma Translocated 1*

mHz: milliHertz

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PAS: *Periodic Acid-Shiff*

PRISMA: *Preffered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

R0, R1, R2: Résection 1, 2, 3

REFCOR: Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares

RT-PCR: *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*

SMAS: Système Musculo-Aponévrotique Superficiel

TDM: Tomodensitométrie

TEP: Tomographie par Emission de Positons

TNM: *Tumor, Nodes, Metastasis*

WT: tumeur de Warthin

INTRODUCTION

Le cancer des glandes salivaires (GS) représente environ 0,5 à 1% de tous les cancers et 5% des cancers de la tête et du cou. Il est constitué d'un groupe très hétérogène de différents cancers. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne recense en effet pas moins de 24 histologies malignes. Du fait de leur faible incidence dans la population, les études ont souvent groupé ces histologies. Cette grande hétérogénéité explique la variation importante des comportements biologiques et cliniques observés ainsi que des réponses aux différentes thérapeutiques. Aucune étiologie ni facteur de risque n'a été retrouvé de manière significative, l'exposition aux radiations ionisantes et à certains toxiques pourrait cependant être impliquée sans que cela ait été formellement prouvé. Le traitement de référence des maladies localisées est la chirurgie d'exérèse complète lorsqu'elle est réalisable plus ou moins suivie d'une radiothérapie. Une radiothérapie exclusive sur la tumeur est envisagée pour les cas non résécables ou non opérables. La chimiothérapie est réservée aux cas des maladies métastatiques ou des récidives locorégionales non résécables ou non opérables ou dont l'irradiation n'est pas possible.

Nous nous sommes intéressés au carcinome mucoépidermoïde (CME) qui est l'histologie maligne la plus fréquente représentant ainsi 29 à 40% des cancers des glandes salivaires. L'âge au diagnostic varie de 1 à 95 ans. Il est retrouvé également dans diverses localisations telles que le poumon, la trachée, la glande thyroïde, le sein et la glande lacrymale. D'un point de vue histologique, le CME est constitué de trois types cellulaires dont les taux relatifs sont variables et comporte ainsi de nombreuses variantes. Cette hétérogénéité au sein même d'une seule entité se reflète également dans son comportement clinicopathologique qui s'étend de la tumeur évoluant lentement et localement à la tumeur fortement agressive. De ce fait, le CME a suscité l'intérêt de nombreux auteurs, représentant un défi à plusieurs niveaux :

- D'abord diagnostique : le CME est connu pour sa grande variabilité morphologique qui peut conduire à des difficultés d'interprétation d'analyse de matériel cytologique ou histologique voire à des erreurs diagnostiques.

- Ensuite thérapeutique : les recommandations actuelles restent controversées. L'absence d'attitude standardisée concernant la réalisation ou non de curage ganglionnaire chez les patients sans adénopathie suspecte retrouvée lors du bilan pré-thérapeutique et l'absence de traitement systémique standard pour les patients métastatiques en sont deux exemples.

- Enfin pronostique : des études rétrospectives ont permis de montrer que le stade tumoral et le grade histologique sont les deux facteurs pronostiques majeurs des CME. Le grade histologique permet de classer les CME en 3 entités : haut grade, grade intermédiaire et bas grade. Classiquement, les CME de bas grade sont de pronostic favorable et évoluent dans la grande majorité des cas uniquement localement tandis que les CME de haut grade sont de mauvais pronostic et évoluent vers des maladies métastatiques plus fréquemment. Différentes évolutions sont rencontrées dans les grades intermédiaires et sont donc difficilement prévisibles. Des tumeurs agressives classées en bas grade ont également été rapportées. De ce fait, ces mêmes études ont exposé les limites de ces facteurs dans leur aptitude à guider le praticien dans ses décisions thérapeutiques. Des facteurs pronostiques supplémentaires et plus puissants sont par conséquent nécessaires.

L'étude de l'oncogénèse des CME a conduit à l'identification en 2003 d'une altération génétique récurrente: une translocation t(11 ;19)(q14-21 ;p12-13) résultant de la fusion du gène *mucoepidermoid carcinoma translocated 1* (MECT1 également appelé CRTC1, TORC1 ou WAMTP1) et du gène *mastermind-like gene family 2* (MAML2). Cette translocation est souvent la seule altération cytogénétique décelée et est impliquée dans la transformation des cellules épithéliales. Cette découverte a soulevé par conséquent plusieurs questions :

Quel est son rôle dans la formation des CME ? Est-elle présente dans tous les CME ? Est-elle spécifique aux CME ? Si tel est le cas, dans quelle mesure son authentification peut-elle aider au diagnostic des CME ?

Plusieurs études ont apporté des éléments de réponses qui sont décrits dans ce travail et l'on peut aujourd'hui admettre que le gène de fusion MECT1-MAML2 est hautement spécifique des CME et que celui-ci n'est pas retrouvé dans tous. Des études plus récentes se sont appliquées à rechercher une éventuelle corrélation entre la présence de cette altération dans la tumeur et le comportement clinique de celle-ci. Les premiers résultats tendent à la définir comme un marqueur puissant de bon pronostic. Des études visant à valider cette hypothèse sont en cours.

Nous présentons donc dans ce travail une étude monocentrique rétrospective ainsi qu'une revue systématique de la littérature ayant pour objectif principal de définir l'impact pronostique et éventuellement thérapeutique que peut avoir la recherche de la translocation MECT1-MAML2 dans la prise en charge des CME des glandes salivaires de la tête et du cou.

GENERALITES

1. Généralités sur les glandes salivaires

Afin de mieux comprendre la complexité des CME et les difficultés diagnostiques et thérapeutiques qu'elle implique, des notions d'embryologie, d'histologie et d'anatomie des GS seront rappelées. Nous listerons par la suite les différentes méthodes d'exploration ayant un intérêt en carcinologie des GS.

1.1. Embryologie

L'ensemble des glandes salivaires chez l'homme est constitué de trois paires de glandes dites principales, les glandes parotides, submandibulaires (anciennement sous-maxillaires) et sublinguales et de glandes dites accessoires (ou mineures) (GSA).

Dès la sixième semaine de vie intra-utérine, les ébauches parotidiennes et sous-maxillaires apparaissent se développant à partir d'une invagination de tissu d'origine ectoblastique dans le pli séparant le bourgeon maxillaire du mandibulaire [1, 2]. Ce sillon ainsi formé se différencie en conduit tubulaire s'ouvrant à l'angle de la bouche primitive. Au moment de l'union des portions jugales des bourgeons maxillaire et mandibulaire, l'extrémité ventrale du conduit se situe alors au niveau de la face interne de joue. L'extrémité dorsale débute, au terme de l'embryogénèse, une différenciation en tissu salivaire parotidien, les bourgeons croissant en profondeur et s'organisant en lobes, divisés en plusieurs lobules, eux-mêmes constitués de plusieurs acini [3, 4] (**Fig. 1**). Le conduit entre les deux extrémités devient alors le canal de Sténon.

Dans le même temps et de façon similaire, les ébauches sous-maxillaires se développent à partir de sillons de tissu endoblastique dans le plancher oral. Les ébauches sublinguales, elles, n'apparaissent qu'à la neuvième semaine de vie intra-utérine [1].

Enfin, à partir de la douzième semaine, les ébauches des glandes salivaires accessoires naissent de bourgeons épithéliaux d'origine mésoblastique [1].

Dès le huitième mois in utero, débute la sécrétion salivaire. Les glandes salivaires sont ainsi des glandes lobulaires dites exocrines [3].

L'ensemble des glandes salivaires n'a donc pas la même origine tissulaire embryologique (les parotides : ectoderme, les sous-maxillaires et les sublinguales: endoderme, les GSA : mésoderme).

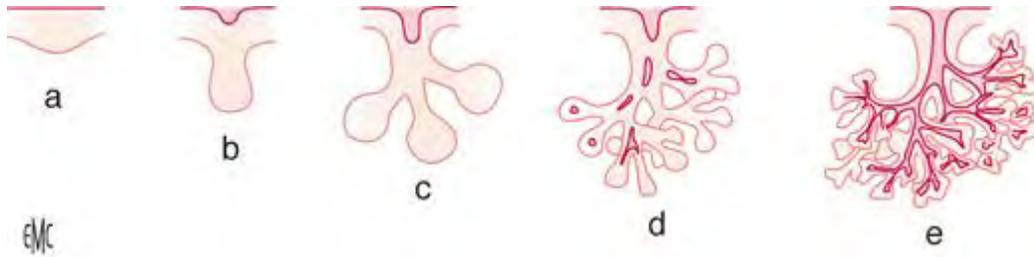


Figure 1 : **Etapes de développement des bourgeons des GS principales :**

Stade de placode (a) => prolifération et invagination de l'épithélium de la cavité buccale dans le chorion => **Bourgeon initial (b)** => élongation du cordon épithélial => **Stade pseudoglandulaire (c)** => apparition d'une lumière => **Stade canaliculaire (d)** => lumière étendue sur toute la longueur du cordon => **Bourgeon terminal (e)** [1].

1.2. Histologie

Les glandes salivaires sont organisées histologiquement de façon complexe avec l'intervention de nombreux types cellulaires assurant la fonction de sécrétion de salive. Elles sont dites séreuses, muqueuses ou mixtes en fonction de la composition de la salive sécrétée. Ainsi la glande parotide est séreuse, la glande sous-maxillaire est mixte à prédominance séreuse, la sublinguale mixte à prédominance muqueuse. Les GSA sont mixtes [1, 2].

1.2.1. Organisation architecturale

A l'intérieur d'une capsule s'organise(nt) un ou plusieurs lobes subdivisé(s) en lobules dans lesquels se situent des cellules sécrétrices : les cellules acineuses, les cellules des canaux intercalaires, les cellules des canaux granulaires et les cellules des canaux striés. Ces ensembles de cellules forment les unités sécrétrices intralobulaires. Ces unités s'organisent autour d'un canal collecteur. D'autres cellules interviennent dans le fonctionnement de la glande : les cellules myo-épithéliales, les cellules vasculaires (endothéliocytes et péricytes) et des cellules nerveuses. Des fibroblastes et des cellules du système immunitaire (mastocytes, plasmocytes, macrophages) sont retrouvés dans les travées conjonctives [2].

L'unité sécrétrice lobulaire est une formation tubuloacineuse se terminant par des acini eux-mêmes composés d'amas cellulaires sécréteurs organisés autour d'un canal collecteur appelé canal intercalaire. Les cellules myoépithéliales disposées autour des acini et des canaux intercalaires vont par leur contraction permettre l'expulsion de la salive et la régulation du débit excrétoire [1, 2].

En microscopie optique, on distingue les éléments sécréteurs des éléments excréteurs (Fig. 2).

1.2.2. Les éléments sécréteurs

- Les acini séreux

Ce sont des formations sphériques centrées autour d'une lumière. Ils sont bordés par une seule couche de cellules prismatiques dont le noyau est central et volumineux, le pôle basal se distinguant par une grande quantité d'ARN et le pôle apical par de nombreux grains denses de zymogène, support de l'amylase [5].

- Les acini muqueux

Différents des acini séreux, les cellules prismatiques bordant une lumière plus béante présentent un noyau plus petit accolé à la membrane basale et un cytoplasme renfermant de nombreuses vacuoles de mucus [2, 5].

- Les acini mixtes

Ils sont allongés et sont composés de cellules séreuses et muqueuses.

Toutes ces cellules sont limitées à l'extérieur par une membrane basale continue et très épaisse. Elle est entourée par les cellules myoépithéliales, des vaisseaux et des terminaisons nerveuses qui peuvent parfois pénétrer sous la lame basale au contact des cellules sécrétrices [1].

1.2.3. Les éléments excréteurs

- Le canal intercalaire (ou canal de Boll)

Il est de petit calibre, a un trajet court et est limité par la membrane basale sur laquelle s'appuie un épithélium cubique simple. Il possède un rôle de conduction et débouche dans le canal strié[1, 5].

- Le canal strié (ou canal de Pflüger)

Sa lumière est plus large et son trajet plus long. Son épithélium est composé de cellules prismatiques ou cylindriques. D'un point de vue fonctionnel, il est un canal excréto-sécréteur.

- Le canal collecteur

Cheminant dans les cloisons interlobulaires et de grand calibre, il est bordé par un épithélium prismatique simple sans activité sécrétoire. A proximité de son abouchement sa structure se modifie et forme le canal collecteur propre de la glande, son épithélium devient alors épidermoïde non kératinisé. La membrane basale est doublée par une couche conjonctivo-élastique contenant un sphincter de fibres musculaires lisses annulaires [1].

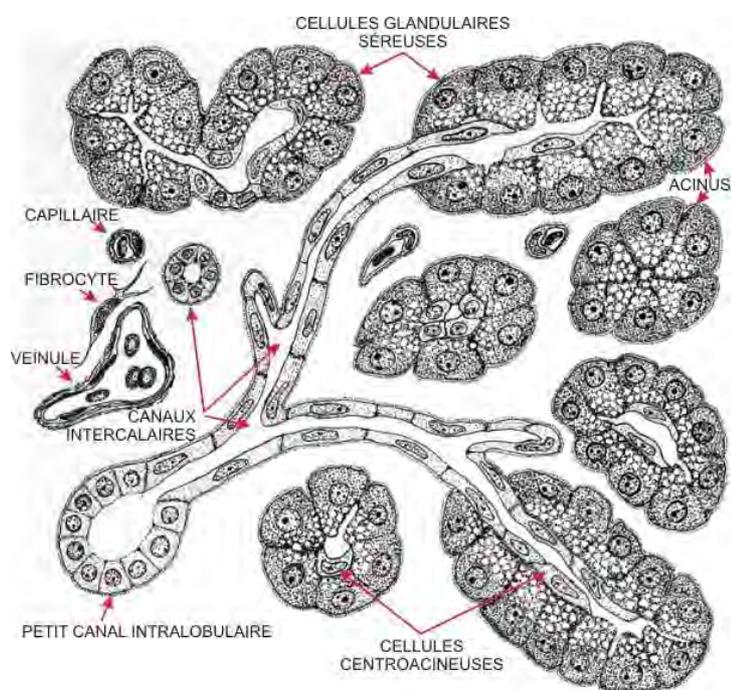


Figure 2 : Histologie des glandes salivaires. (Yves Clermont et al) [6]

Force est de constater la multitude de cellules constituant les glandes salivaires et lorsque celles-ci prolifèrent de façon incontrôlée, nous comprenons alors qu'elles puissent donner naissance à une multitude de tumeurs bénignes et malignes d'histologie et de comportement complètement différents.

1.3. Anatomie

Nous détaillerons principalement l'anatomie de la glande parotide et donnerons des éléments sur l'anatomie des autres glandes afin de mieux comprendre les enjeux de leur chirurgie d'exérèse.

1.3.1. La glande parotide

Du grec « para » et « otos » qui signifie près de l'oreille, elle est la plus volumineuse, de couleur jaune rosée et son poids est en moyenne de 25 grammes. La loge parotidienne de forme prismatique triangulaire est située en arrière de la branche montante de la mandibule, en avant des apophyses mastoïde et styloïde et des muscles qui s'y attachent et au-dessous du conduit auditif externe. Le nerf facial qui la traverse sépare la glande en deux lobes : un profond et un superficiel [7].

1.3.1.1. Les rapports de la loge parotidienne

- La face externe est recouverte par l'aponévrose cervicale superficielle que comprend le système musculoaponévrotique superficiel (SMAS) s'étendant en avant de l'aponévrose massétérine à l'aponévrose du muscle sterno-cléido-mastoïdien en arrière puis par le tissu sous-cutané graisseux et la peau [7].

- La face antérieure répond de dehors en dedans au bord postérieur du masséter, au bord postérieur de la branche montante de la mandibule, au muscle ptérygoïdien interne, au ligament sphéno-maxillaire correspondant à l'aponévrose interptérygoïdienne et une membrane cellulo-fibreuse unissant le ligament stylo-maxillaire au ligament sphéno-maxillaire. A ce niveau un prolongement interne dit pharyngien de la parotide refoule cette membrane en dedans. Le canal collecteur de la glande dit canal de Sténon émerge sur la face

externe du masséter et très souvent la parotide émet un prolongement à ce niveau dit massétéрин. Si ce prolongement s'isole, il forme alors une parotide accessoire [7].

- la face postérieure répond de dehors en dedans aux bords antérieurs des muscles sterno-cléido-mastoïdien, digastrique, stylo-hyoïdien et stylo-glosse. Deux prolongements de la glande se situent respectivement entre le sterno-cléido-mastoïdien et le digastrique et entre le digastrique et l'apophyse styloïde [7].

- L'extrémité supérieure répond à l'articulation temporo-mandibulaire en avant et au conduit auditif externe en arrière.

- L'extrémité inférieure repose sur une cloison fibreuse séparant la parotide de la glande submandibulaire, tendue entre le bord antérieur du sterno-cléido-mastoïdien et l'angle mandibulaire.

Ainsi, la glande compte plusieurs prolongements qui s'ils sont le siège de tumeur, rendent la chirurgie d'exérèse difficile par leur profondeur et leurs rapports.

1.3.1.2. Les rapports dans la loge parotidienne

- **Le nerf facial**, nerf moteur des muscles de la face, pénètre dans la parotide aussitôt après son émergence du trou stylo-mastoïdien, entre le stylo-hyoïdien et le digastrique. Il se divise sur la face externe de la veine jugulaire externe en deux branches supérieure ou temporo-faciale et inférieure ou cervico-faciale qui se divisent elles aussi en plusieurs branches (temporale, frontale, palpébrale, nasale et buccale pour la supérieure et buccale, mentonnière et cervicale pour l'inférieure). Il forme avec ses branches terminales un plan nerveux discontinu, très étendu et variable d'un individu à l'autre. Il divise la glande en deux lobes, superficiel et profond, le premier étant bien plus volumineux que le second et représentant environ 70 à 80% du volume de la glande [7, 8] (**Fig. 3**).

Le défi principal de la chirurgie de la parotide est la conservation du nerf facial lorsque celui-ci n'a pas besoin d'être sacrifié pour des raisons carcinologiques. La conséquence de sa section au niveau de son tronc est une paralysie faciale périphérique totale et complète provoquant de grands préjudices esthétiques et fonctionnels chez le patient.

- L'**artère carotide externe** et la partie initiale de ses branches terminales pénètrent dans la loge par la partie inférieure et creusent une gouttière sur la face interne de la glande pour s'enfoncer dans l'épaisseur du lobe profond en dedans de la veine jugulaire externe pour se terminer environ à 4 centimètres au-dessus de l'angle mandibulaire [8].

- **La veine jugulaire externe** résultant de la réunion des veines temporale superficielle et maxillaire interne descend verticalement dans la parotide et croise en dedans le nerf facial au niveau de sa bifurcation et sort de la glande par son extrémité inférieure sur la face superficielle du sterno-cléido-mastoïdien [8].

- Traversent également la glande, le nerf auriculo-temporal (branche du nerf trijumeau), la veine communicante intraparotidienne et de nombreux ganglions lymphatiques.



Figure 3 : Dissection anatomique sur cadavre montrant l'intrication du nerf facial dans la parotide [9]. NF= nerf facial, P= glande parotide, DG= muscle digastrique, SH= muscle stylo-hyoïdien, SCM= muscle sterno-cléido-mastoïdien, M= angle mandibulaire.

1.3.1.3. Le conduit parotidien (ou canal de Sténon)

Il est un conduit à parois épaisses, blanchâtre et mesure entre 4 à 6 centimètres de long et 3 millimètres de diamètre. Il émerge de la glande à son bord antérieur et chemine vers la cavité buccale en traversant la région masséterine où il effectue une chicane et la région

génienne où il contourne la face antérieure de la boule de Bichat pour s'ouvrir dans une papille située en regard du collet de la première ou la deuxième molaire supérieure [7, 8].

Les carcinomes du canal, rares, sont de très mauvais pronostic.

1.3.1.4. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique

La glande est vascularisée par les branches parotidiennes de l'artère carotide externe et de l'artère auriculaire postérieure. Elle est drainée par des veines parotidiennes se jetant dans la veine jugulaire externe et dans la veine communicante intraparotidienne. Le drainage lymphatique se fait par les vaisseaux lymphatiques traversant les ganglions intraparotidiens, submandibulaires, jugulo-carotidiens et spinaux supérieurs à savoir les aires Ib, IIa et IIb dans la classification de Robbins [7, 8].

L'innervation sécrétoire de la parotide est assurée par le nerf auriculo-temporal.

La section de ses fibres sécrétoires lors de la chirurgie peut engendrer leur repousse aberrante vers les glandes sudoripares de la peau en regard de la loge parotidienne. Une sudation plus ou moins importante associée à une rougeur et une sensation de chaleur de la peau lors d'une excitation gustative peut alors apparaître et constituer une complication tardive de la parotidectomie : le syndrome de Frey.

1.3.2. La glande submandibulaire

La glande submandibulaire est située dans la partie latérale de la région sus-hyoïdienne entre la face interne de la mandibule, les muscles sus-hyoïdiens et le pharynx. Elle pèse environ 7 grammes et est légèrement rosée. Elle se draine par le canal de Wharton long de 5 à 6 centimètres s'abouchant de chaque côté du frein de la langue en regard des incisives inférieures. Elle est vascularisée par l'artère sous-mentale collatérale de l'artère faciale et par cette dernière qui traverse la loge submandibulaire au dessus du digastrique et du stylo-hyoïdien. Les veines submandibulaires se jettent dans la veine faciale et les lymphatiques traversent les ganglions submandibulaires et jugulo-carotidiens. L'innervation est assurée essentiellement par le nerf lingual [8].

Trois éléments nerveux sont à considérer et à conserver dans la mesure du possible lors d'une submandibulectomie :

- Le nerf hypoglosse, moteur de la langue, situé dans la paroi interne de la loge et recouvert en partie dans la glande.

- Le rameau mandibulaire du nerf facial (ou nerf mentonnier), moteur de la commissure labiale, croisant la glande en superficie.

- Le nerf lingual situé au bord supérieur de la glande pour descendre sur sa face interne et rencontrer le canal de Wharton.

1.3.3. La glande sublinguale

Située dans le plancher buccal, elle pèse environ 3 grammes pour 3 centimètres de longueur et est constituée d'une agglomération de petites glandes. Leur canal collecteur le plus important, le canal de Rivinus, s'abouche au niveau de la caroncule sublinguale ou peut se jeter directement dans le canal de Wharton. Elle est vascularisée par des collatérales de l'artère sublinguale et drainée par des veines se jetant dans les veines linguales profondes et la veine ranine. Les lymphatiques se rendant aux ganglions submandibulaires et jugulo-carotidiens supérieurs soient les aires Ib, IIa et III. Elle est innervée par le nerf sublingual, branche du nerf lingual [7].

Sa chirurgie d'exérèse impose la plus grande prudence quant au nerf lingual.

1.3.4. Les GSA

Petites formations glandulaires situées dans la muqueuse, elles sont très nombreuses (750 à 1000) et disséminées dans tout le tractus aérodigestif supérieur mais principalement au niveau de la muqueuse buccale excepté au niveau des gencives, du vermillon des lèvres et de la partie antérieure du palais osseux. Elles se situent pour la moitié d'entre elles au niveau du palais dur mais également dans la base de langue, les fosses nasales, les sinus paranasaux, le nasopharynx, le larynx et la trachée [1].

Les tumeurs malignes des GSA peuvent émerger dans plusieurs localisations et conduire à des chirurgies d'exérèse très différentes les unes des autres (laryngectomies partielle ou totale, maxillectomie, chirurgie endonasale par exemple).

1.4. Fonction

La principale fonction des glandes salivaires est de produire puis de sécréter la salive, mélange complexe d'eau et de mucus contenant plus de 1300 protéines dominées par l'amylase et la lipase salivaires, les lysozymes et les mucines. Sa sécrétion varie quantitativement et qualitativement afin d'assurer de nombreux rôles [1].

- Un rôle digestif, gustatif et dans la déglutition : formation du bol alimentaire facilitant ainsi la déglutition et solubilisation des substances permettant leur fixation aux récepteurs gustatifs.

- Un rôle de protection et lubrification et dans la phonation: en empêchant le dessèchement de la muqueuse buccale et des dents, les protégeant de substances toxiques et d'enzymes bactériennes et facilitant la phonation par lubrification des muqueuses.

- Un pouvoir tampon et maintien de l'intégrité des tissus dentaires : en permettant la maturation et la reminéralisation de l'émail après perte de substance par abrasion, attrition, érosion, attaque acide.

- Des propriétés antimicrobiennes : par sécrétions d'agents immunologiques et d'enzymes, le flux salivaire assurant également l'élimination d'agents pathogènes.

- Participe au maintien d'hydratation de l'organisme avec plus de 1000 ml de salive sécrétée quotidiennement [1].

Les glandes salivaires ont donc une fonction très importante dans l'organisme. Ainsi la perte de leur fonction, comme après radiothérapie par exemple, est responsable d'une altération considérable de la qualité de vie des patients.

1.5. Méthodes d'exploration et éléments de radioanatomie

Nous soulignerons l'importance de l'examen clinique et nous attarderons sur les examens complémentaires ayant un intérêt en carcinologie des GS.

1.5.1. L'examen clinique

Toute exploration d'une glande salivaire commence par un interrogatoire et un examen clinique. L'âge, le sexe, la profession, les antécédents médicochirurgicaux, de traitement, de traumatisme, l'histoire de la maladie comprenant les signes généraux, des douleurs, le mode d'instauration des symptômes et des signes, leur évolutivité, leur uni ou bilatéralité sont d'autant d'éléments qui permettent une orientation diagnostique.

L'examen clinique, toujours bilatéral et comparatif, débute par l'inspection et la palpation bidigitale exo, endobuccale et cervicale à l'observation et à la recherche de signes de déficit nerveux (paralysie faciale, déficit sensitif ou moteur de la langue), d'un trismus, de l'état des muqueuses et de la peau, de tuméfactions et de leurs caractéristiques (siège, consistance, étendue, mobilité par rapport aux plans profonds et superficiels, douleur, état trophique cutané en regard), de l'écoulement de la salive à l'ostium des canaux, d'adénopathies prétragiennes et cervicales, de lésions auriculaires, temporales, faciales ou du cuir chevelu., d'une asymétrie oropharyngée, signe indirect d'une tuméfaction du lobe profond de la parotide [10].

Au terme de l'examen clinique, le praticien pose le plus souvent un diagnostic précis et mesure la nécessité d'explorations supplémentaires pour le confirmer et/ou le caractériser. Il existe plusieurs méthodes d'exploration des glandes salivaires disponibles ce jour. Leur choix dépend de la pathologie évoquée et de sa localisation. Certaines sont supérieures par leur précision et leur intérêt diagnostique.

1.5.2. L'échographie

Encore largement utilisée, elle permet l'exploration des glandes salivaires à l'aide de sondes à ultrasons de haute fréquence (7,5 mHz à 13 mHz). L'examen est toujours bilatéral et comparatif et effectué en coupes transversales et frontales pour la glande parotide, récurrentes et frontales pour la glande submandibulaire et coronales pour la glande sublinguale et le plancher buccal. Il est également accompagné d'une étude des aires ganglionnaires cervicales et des régions jugales. Une exploration en Doppler pour mieux visualiser la vascularisation est souvent pratiquée [11, 12].

- Les caractéristiques échographiques

L'échostructure de la glande parotide est homogène d'échogénicité supérieure au muscle masséter. Le système canalaire intraglandulaire, le nerf facial et le prolongement

pharyngien ne sont pas visibles. Les axes vasculaires et le prolongement massétérin en revanche sont explorables. L'échogénéité de la glande submandibulaire est proche de celle de la parotide mais de la même manière les structures canalaire ne sont pas visibles. La glande sublinguale est repérée en Doppler grâce aux vaisseaux linguaux qui l'entourent [13, 14].

1.5.3. La tomодensitométrie

Elle s'effectue en coupes de 1 à 2 millimètres sans et avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indications, en incidence axiale puis reconstruites en coronale. Le plan du palais osseux est utilisé pour l'exploration parotidienne et celui de la branche horizontale du maxillaire pour la submandibulaire [15]. L'exploration de la corticale osseuse est optimale en haute résolution. La tomодensitométrie est l'examen pratiqué en cas d'urgence notamment infectieuse.

- Les caractéristiques tomодensitométriques

La glande parotide est de densité faible et variable selon les cas, la submandibulaire possède une densité plus élevée et la glande sublinguale est difficilement identifiable. Après injection de produit de contraste, le rehaussement se fait de manière modérée et homogène et les limites parenchymateuses et les espaces graisseux deviennent nets. Le nerf facial et le canal de Sténon ne sont pas visibles, contrairement au canal de Wharton identifiable dans au moins 25% des cas [16].

1.5.4. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Cet examen est plus coûteux et moins accessible que l'échographie et la tomодensitométrie. Il est toujours bilatéral avec un plan de coupes axial et coronal avec une épaisseur de 3 à 5 millimètres. Les séquences classiques utilisées sont le T1, T2, TSE, T2 avec suppression du signal graisseux et T1 avec injection de gadolinium et suppression du signal graisseux [15]. Ces séquences sont indispensables mais non suffisantes, une séquence de diffusion avec mesure de *l'apparent diffusion coefficient* (ADC) permet de mieux distinguer la nature bénigne ou maligne d'une lésion [17]. Pour l'exploration des canaux, la sialo-IRM est l'examen le plus approprié qui s'effectue sans injection de produit de contraste ni cathétérisme [18, 19].

- Caractéristiques à l'IRM

La parotide présente un hypersignal franc en T1 en raison de sa charge graisseuse contrastant avec le signal musculaire, hypointense. L'IRM permet une excellente analyse des plans superficiels mais également profonds avec notamment une bonne visibilité des espaces graisseux para-pharyngés. Dans sa portion extra-glandulaire, le nerf facial est suivi de manière aisée mais non en intra-parotidien. Les structures canalaire fines sont hypointenses en T1. La glande submandibulaire possède un signal intermédiaire entre le muscle et la graisse tandis que la sublinguale comporte un hypersignal semblable à la parotide [12, 16, 20].

De par une résolution optimale, l'IRM est l'examen de choix pour l'exploration tissulaire des glandes salivaires. Cet examen doit faire partie du bilan pré-opératoire de tout nodule notamment de la parotide. Il va en effet aider à la distinction entre les tumeurs malignes et bénignes, ces dernières n'étant pas systématiquement réséquées et pouvant être surveillées radiologiquement, tel est le cas de l'adénolymphome. L'IRM est également l'examen de référence pour la surveillance post-opératoire et pour le contourage des lésions à des buts radiothérapeutiques.

1.5.5. La biopsie

Des tuméfactions de la muqueuse buccale peuvent être biopsiées voire réséquées pour diagnostic sauf si elles sont vasculaires ou pigmentées. La biopsie des glandes salivaires principales n'est réservée que dans le cadre de sialose systémique. Une ponction à l'aiguille fine est préférée lorsqu'un nodule est palpé [21].

1.5.6. La cytoponction à l'aiguille fine

Elle peut être pratiquée devant tout nodule isolé palpable de la parotide ou de la sous-maxillaire. Elle est de réalisation simple, peu coûteuse, peu invasive et peu risquée. Les complications possibles sont la douleur, le malaise vagal, l'hémorragie, et très rarement l'infection. Il est préférable de la pratiquer après une éventuelle IRM afin d'éviter des artefacts d'interprétation [22, 23].

Elle s'effectue en consultation, sans anesthésie locale, avec une aiguille fine (23 gauges) et une seringue permettant d'extraire de minimes carottes du nodule par des

mouvements de va et vient et de rotation. L'aspiration n'est pas nécessaire, la seringue servant surtout dans l'étalement du matériel cytologique sur des lames qui sera fixé ou non. La cytoponction peut être échoguidée ce qui améliore son rendement et permet de ponctionner des nodules non palpables [23, 24].

Elle permet principalement le diagnostic des carcinomes épidermoïdes et souvent oriente pour les autres histologies, l'analyse étant souvent difficile que sur quelques cellules.

Ce chapitre regroupant des généralités ne se veut pas exhaustif. Cependant, il permet d'entreapercevoir l'immense étendue des données embryologiques, histologiques et anatomiques disponibles à ce jour sur les GS. Il permet également de comprendre pourquoi la pathologie des GS est si variée. Nous présentons dans le chapitre suivant des généralités sur la pathologie maligne des glandes salivaires avec dans chaque sous-chapitre un focus sur le carcinome mucoépidermoïde.

2. Pathologie tumorale maligne des glandes salivaires : focus sur le carcinome mucoépidermoïde

2.1. Epidémiologie

L'incidence des cancers des GS est inférieure à 1/100000 sans disparité géographique notable. Ils représentent environ 5% des cancers de la tête et du cou et entre 0,5 et 1% de tous les cancers [25, 26]. L'âge moyen au diagnostic est autour de la soixantaine mais correspond à une fourchette comprise entre 1 et 95 ans [25]. Les tumeurs malignes représentent 8 à 18% de toutes les tumeurs des glandes salivaires [27].

Le CME représente 29 à 40% des tumeurs malignes des GS principales et accessoires confondues [27, 28]. Il touche les patients à tout âge, de 1 à 92 ans avec un âge moyen au diagnostic de 47 ans et une prédominance pour les femmes soit dans 60,2% des cas [28, 29].

Il est également l'histologie la plus fréquente dans les cancers des GS de l'enfant qui représente 0,08% de tous les cancers de l'enfance [30]. Les filles sont les plus atteintes [31].

2.2. Localisations

Le site le plus fréquent des tumeurs malignes des GS est la glande parotide, les chiffres variant de 64 à 93%[26]. La glande submandibulaire en est le siège dans 7 à 15% des cas, la sublinguale dans moins d'1% des cas et les GSA dans 9 à 23%, majoritairement au niveau du palais [29, 32].

Environ 20% des tumeurs parotidiennes sont malignes, 50% dans les glandes submandibulaires, plus de 95% dans les sublinguales et 80% dans les GSA. Les cancers des canaux salivaires ont été individualisés récemment et sont de haute malignité [25, 26].

En ce qui concerne le CME, de grandes séries rétrospectives ont montré son origine parotidienne dans 84 à 93% des cas mais une moyenne approximative de plusieurs séries abaisse ce chiffre à 50% [28, 29, 33]. La deuxième localisation la plus fréquente est le palais avec 20% des cas puis la glande submandibulaire avec 7% [29]. Une forte prédilection pour la lèvre inférieure parmi les CME des GSA a été soulignée [34]. Chez les enfants et adolescents, il est le plus souvent retrouvé au niveau du palais [31]. Le CME peut être de façon beaucoup plus rare intra-osseux, appelé alors CME central. L'os mandibulaire est le plus touché avec un

ratio de 3 pour 1 par rapport au maxillaire [35]. GS mises à part, d'autres localisations sont répertoriées dans la littérature telles que le poumon, le sein, le pancréas, les glandes lacrymales, la peau, le col utérin et la glande thyroïde.

2.3. Histologie

2.3.1. Généralités

Les tumeurs des GS représentent histologiquement le groupe le plus hétérogène de tumeurs de tous les tissus du corps humain [36]. Dans la dernière classification de l'OMS en 2005, 24 types de carcinomes ont été individualisés (tableau en **annexe 1**). Ils ont également été catégorisés en bas grade, grade intermédiaire et haut grade selon leur histologie (tableau en **annexe 2**). Un même type de tumeur peut se retrouver classé dans les trois grades, tel est le cas du CME [32]. L'adénocarcinome, le cylindrome ou carcinome adénoïde kystique et les tumeurs à cellules acineuses représentent respectivement 20%, 10% et 10% des tumeurs malignes des glandes salivaires. Les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes indifférenciés sont retrouvés dans 5% des cas [27].

Ce n'est que depuis 1953 que le terme de CME est employé. Considéré auparavant comme bénin mais imprévisible par son évolution, il était appelé « tumeur mucoépidermoïde » par Stewart et al en 1945 [37, 38].

Par la complexité de cette classification, la rareté de plusieurs de ces entités, et le spectre important de diversité morphologique dans une même lésion, le diagnostic et donc le traitement de ces tumeurs constituent un challenge pour l'anatomopathologiste et le chirurgien.

2.3.2. Caractéristiques histologiques du CME

Macroscopiquement, les tumeurs sont le plus souvent mal circonscrites contenant une proportion variable de cavités kystiques à contenu mucoïde, de zones purement tissulaires et de foyers hémorragiques ou nécrotiques.

Microscopiquement, le CME se compose principalement de trois types cellulaires qui bordent ces cavités kystiques :

- **Les cellules mucosécrétantes** : cellules cylindriques ou cubiques contenant des vacuoles de mucosécrétion et formant plusieurs couches en bordure des kystes ou étant dispersées,
- **Les cellules intermédiaires** : cellules épidermoïdes d'aspect intermédiaire entre des cellules bien différenciées et des cellules basales,
- **Les cellules épidermoïdes** : présentant des ponts d'union intercellulaires avec très rare kératinisation, formant des îlots ou se dispersant dans la bordure des kystes.

Les cellules intermédiaires sont généralement prédominantes dans la forme dite classique. En histogénèse, les cellules de réserve des canaux excréteurs seraient à l'origine du CME mais cette hypothèse reste discutable.

2.3.3. Variantes histologiques et diagnostics différentiels

Il existe plusieurs variantes histologiques faisant évoquer de nombreux diagnostics différentiels bénins ou malins compliquant ainsi le diagnostic histologique [39]. Les principales sont :

- Le CME à cellules claires prédominantes avec des cellules épidermoïdes et intermédiaires modifiées et riches en glycogène pouvant faire évoquer un oncocytome, une tumeur myoépithéliale, un adénocarcinome à cellules claires ou à cellules acineuses, une métastase d'un carcinome rénal à cellules claires.
- Le CME à stroma lymphoïde comportant des follicules lymphoïdes à centres germinatifs pouvant faire évoquer une tumeur lymphoépithéliale bénigne, une métastase ganglionnaire, un adénocarcinome à cellules acineuses à stroma lymphoïde.
- Le CME à cellules oncocytaires prédominantes pouvant faire évoquer un oncocytome
- Le CME sclérosant avec ou sans éosinophilie, plus rare [40].

2.4. Facteurs de risque

Les facteurs étiologiques de la plupart des cancers des GS ne sont pas clairement établis, fait encore une fois expliqué par la rareté de cette entité. La consommation d'alcool ou de tabac n'augmente pas le risque de leur survenue contrairement à beaucoup d'autres cancers [26]. Cependant plusieurs facteurs ont été évoqués et étudiés bien qu'aucun d'entre eux n'ait pu être qualifié de facteur de risque. L'inflammation chronique de la glande, une carence en vitamines A et C, la survenue d'une tumeur bénigne type adénome pléomorphe à un jeune âge, l'exposition à des toxiques tels que le caoutchouc, l'amiante, le plomb et certains bois et l'utilisation abusive d'un téléphone portable augmenteraient le risque de survenue de tumeurs des GS [26, 41, 42]. L'antécédent d'irradiation semble une hypothèse plus prometteuse, évoquée devant une incidence des cancers des GS plus élevée chez les survivants japonais de la bombe atomique [43, 44].

Concernant les étiologies du CME, plusieurs hypothèses intéressantes ont été émises:

- Le diagnostic de cancers secondaires a augmenté avec la survie dans les cancers de l'enfant. Une relation entre l'antécédent de radiothérapie et de chimiothérapie notamment dans l'enfance et le développement de carcinomes des GS et plus particulièrement de CME a été suspectée puis établie. Dans leur revue de la littérature, Verma et al ont colligé 58 cas les divisant en trois groupes : radiothérapie seule, chimiothérapie seule ou les deux. Le diagnostic initial le plus fréquent était la leucémie aigue lymphoblastique. Le temps de latence était significativement plus important pour les patients ayant reçu uniquement de la radiothérapie avec 27,2 ans en moyenne contre 7,9 ans pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie plus ou moins de la radiothérapie. Cependant, pour tous les groupes, aucune différence dans la survie globale et dans le contrôle locorégional n'a été constaté tout en montrant que ces CME étaient d'excellent pronostic [45].

- Partant du principe que le cytomégalovirus (CMV) est fréquemment présent dans l'épithélium canalaire de la glande salivaire, Melnick et al ont défini le CMV comme oncovirus participant à la pathogénèse du CME et ont démontré pour la première fois qu'il répondait à tous les postulats de Koch sur les virus et cancers en l'absence de preuves contraires. D'autres études doivent être menées à ce sujet [46].

- Enfin, dans une étude anglaise très récente, Isayeva et al ont émis l'hypothèse que le Papillomavirus (HPV) pourrait avoir un rôle dans l'étiologie des CME sans avoir pu l'affirmer [47].

2.5. Diagnostic

2.5.1. Caractéristiques cliniques

Les circonstances de découverte d'un carcinome des GS dépendent de sa localisation et consistent en général en la détection d'une tuméfaction ou d'un nodule unilatéral dans la région parotidienne ou dans la région submandibulaire et d'un nodule sous-muqueux endobuccal pour la sublinguale et les GSA palatines, de la base de la langue ou de la face interne de joue.

Cette tuméfaction est le plus souvent asymptomatique et indolore, seulement 10 à 15% des carcinomes parotidiens sont douloureux. Selon l'agressivité tumorale, l'évolution peut être très lente (plusieurs années) ou fulgurante [27]. Dans certains cas, quelques signes fortement évocateurs de malignité, encore fonction de la localisation, sont retrouvés :

- Une évolution rapide
- Une paralysie faciale partielle ou totale, un déficit moteur ou sensitif de la langue signant une atteinte du nerf facial, du nerf lingual ou du nerf hypoglosse
- Une fixation du nodule aux plans superficiels ou profonds, une irrégularité et une consistance dure
- La présence d'adénopathies
- Un trismus
- Une otorrhée, signe d'un envahissement du conduit auditif externe
- Une perméation cutanée

Le carcinome peut également être révélé par des signes tels qu'une dysphonie, dysphagie et dyspnée pour une localisation laryngée, une épistaxis récidivante, une céphalée ou une obstruction nasale unilatérale pour une localisation nasosinusienne, des troubles de la déglutition pour une atteinte de la base de langue et dans les stades avancés, une ou plusieurs adénopathies ou des douleurs provoquées par une métastase. Dans ces derniers cas, le site primitif n'est pas toujours retrouvé [26].

Dans le CME, tous les tableaux cliniques peuvent se voir, corrélés au stade de la maladie. Une couleur bleutée est souvent caractéristique du nodule du CME dans la cavité buccale (**Fig. 4**).

Figure 4: Nodule bleuté de CME du palais dur [48].



L'examen clinique apprécie les dimensions, l'extension locale de la lésion aux éléments de voisinage, l'extension régionale par la palpation cervicale et l'extension à distance [21].

2.5.2. Caractéristiques à l'imagerie et bilans d'extensions locale, régionale et à distance

La réalisation d'une IRM est fortement recommandée pour caractériser une tumeur suspectée d'être originaire d'une glande salivaire [21]. De nos jours, elle fait partie intégrante du bilan pré-opératoire de ces tumeurs. Les caractéristiques principales d'une lésion maligne à l'IRM sont l'hétérogénéité et des contours flous mal limités et dans les formes avancées, l'envahissement de structures adjacentes soulignant sa nature infiltrante. Elles présentent le plus souvent un hyposignal sur les séquences pondérées en T2 et se rehaussent après injection [12, 22]. Certains auteurs ont montré une différence statistiquement significative entre l'ADC des tumeurs bénignes et malignes, ainsi les lésions de nature carcinomateuse ont une valeur plus basse de leur coefficient de diffusion. Ceci est expliqué par le fait qu'elles présentent le plus souvent une hypercellularité et de volumineux noyaux ce qui tend à réduire l'espace de diffusion des protons des molécules d'eau. L'orientation vers un type histologique tumoral permise par l'ADC est toujours en cours d'évaluation [17, 22]. La combinaison de l'irrégularité des contours, d'un envahissement péri-tumoral et d'un hyposignal T2 a une grande efficacité diagnostique d'une lésion maligne [12, 22] (**Fig. 5, 6 et 7**).

Une étude japonaise a cherché chez 20 patients opérés de CME une corrélation entre l'intensité du signal de la tumeur sur les séquences pondérées en T2 et le grade histologique du CME. Ils ont montré que l'intensité du signal tendait à diminuer lorsque le grade s'élevait

s'expliquant par l'hypercellularité dans les hauts grades et l'existence de nombreuses cellules mucosécrétantes dans les bas grades [49].

La tomодensitométrie cervicofaciale est surtout utilisée pour l'exploration des ganglions et des atteintes osseuses. L'échographie haute résolution seule ne suffit plus au chirurgien comme bilan préopératoire [21]. La tomographie par émission de positons (TEP TDM) utilisant la fixation de fluorodéoxyglucose (FDG) par des cellules en hypermétabolisme telles que les cellules cancéreuses, détecte difficilement les cancers de petite taille du à l'accumulation physiologique du FDG dans les GS. Ainsi sa sensibilité est de 100% mais sa spécificité de 42%. Elle n'est pas appropriée pour le diagnostic et le bilan d'extension locale de cancers salivaires [50].

Il n'existe pas de données dans la littérature étudiant la technique du ganglion sentinelle pour le bilan des tumeurs des glandes salivaires en dehors des mélanomes [21].

Le bilan d'extension à distance comprend une radiographie ou une tomодensitométrie pulmonaire et une imagerie guidée par l'examen clinique dans le cas de métastases suspectées. La TEP TDM peut avoir sa place dans la recherche de métastases multiples [51].

Figure 5 : Coupe coronale d'IRM en T2 montrant un CME de bas grade de la glande submandibulaire gauche (image prise des archives du service d'ORL Hôpital Larrey, Toulouse).



Hyposignal T2

Figure 6 : Coupe axiale d'IRM en T1 SE montrant un CME du lobe profond de la parotide gauche (image prise des archives du service d'ORL Hôpital Larrey, Toulouse).

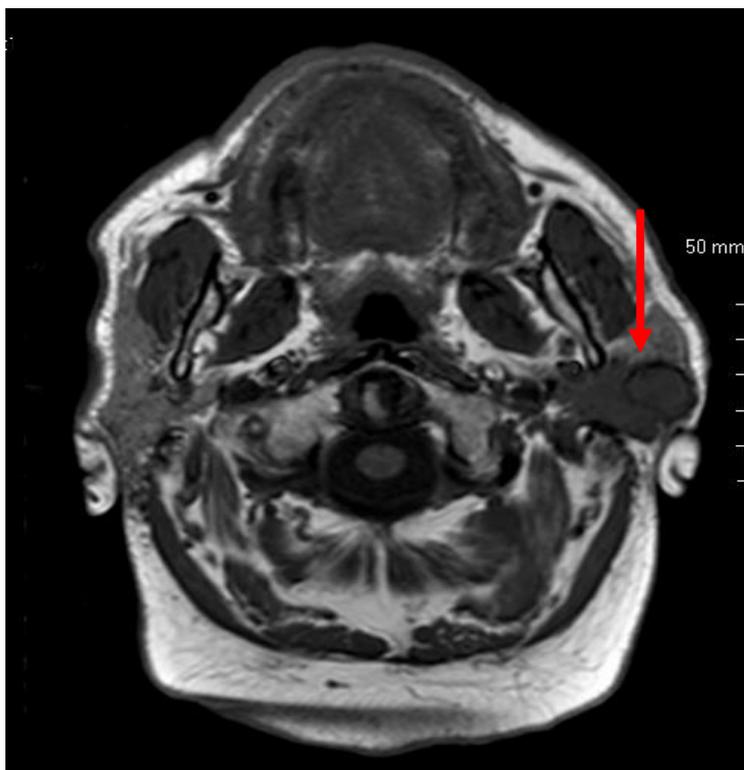
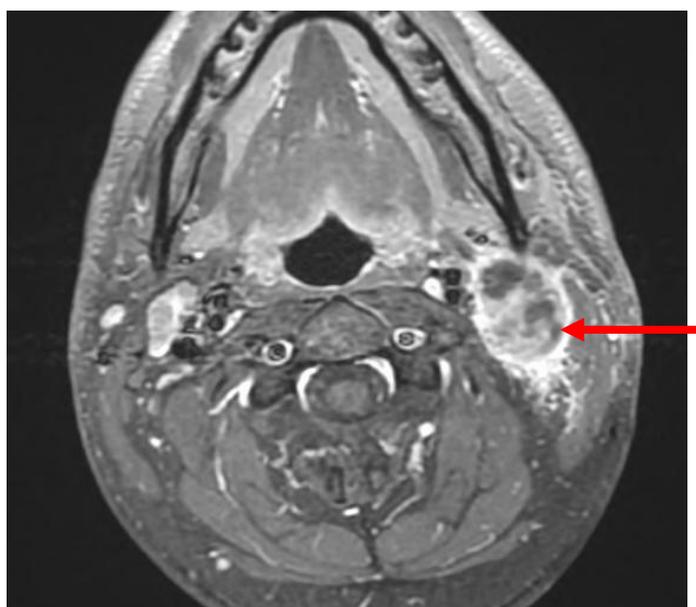


Figure 7 : Coupe axiale d'IRM en T1 Gado de CME de haut grade du lobe profond de la parotide gauche (image prise des archives du service d'ORL Hôpital Larrey, Toulouse).



Rehaussement de la lésion après injection de Gadolinium, composante kystique.

2.5.3. Diagnostics cytologique et histologique

Que la présentation radioclinique d'une tumeur salivaire soit agressive ou non, lorsque la tumeur est jugée complètement résécable par le chirurgien et le patient opérable, le traitement est chirurgical sauf si le bilan d'imagerie fait état avec une très forte probabilité d'une lésion sans potentiel de dégénérescence. Le kyste épidermoïde et le cystadénolymphome en sont deux exemples et peuvent faire l'objet d'une surveillance simple. Dans l'étude de Baglin et al de 306 nodules ponctionnés, le nombre d'interventions chirurgicales sur la parotide a été réduit de 35% et sur la submandibulaire de 65% [23]. La cytoponction présente ainsi un intérêt économique important.

La chirurgie des GS et notamment la parotidectomie partielle ou totale présente des risques dominés par la paralysie faciale, accrus fortement en cas de tumeur maligne. Ainsi, pour éviter ces risques pour des lésions qu'il ne serait pas nécessaire d'opérer et pour délivrer une information la plus claire et précise possible au patient avant la chirurgie, un diagnostic histologique préopératoire paraît indispensable. C'est pour ces raisons qu'une cytoponction à l'aiguille fine est réalisée dans la plupart des centres. Selon les séries, la caractérisation de la nature bénigne ou maligne d'une tumeur est correcte dans 81 à 92% des cas lorsque la cytoponction est contributive [24]. Il existe des limites à cet examen liées à l'expérience du cytopathologiste et à la nature hétérogène de beaucoup de carcinomes. Les faux négatifs s'expliquent par un matériel insuffisant, un mauvais site de ponction ou dans le cas de tumeurs kystiques. Les critères cytologiques associés aux critères à l'IRM offrent d'excellentes performances diagnostiques préopératoires [22].

2.5.3.1. La cytoponction à l'aiguille fine dans le CME

La grande variabilité morphologique du CME conduit à des difficultés d'interprétation du matériel cytologique obtenu par cytoponction. Ces difficultés sont également reliées au grade histologique du CME et à l'absence de données architecturales. Les tumeurs de bas grade sont souvent confondues avec des tumeurs bénignes, le CME comptant très souvent dans les faux négatifs [52]. Dans une étude américaine de 2011 sur la corrélation cytohistologique du CME menée par Wade et al sur 23 cas diagnostiqués à l'histologie définitive comme CME, l'analyse du matériel cytologique à la ponction affirmait ou suggérait le bon diagnostic dans 52% des cas, elle concluait à un autre type histologique dans 26 % des cas et 22% ne contenait pas de cellules tumorales. Les éléments les plus souvent retrouvés sont les cellules mucosécrétantes, la mucine extracellulaire, les cellules intermédiaires et les

lymphocytes. Dans la même étude les cas retrouvant des oncocytes ont été répertoriés en tant que tumeurs de Warthin [53].

2.5.3.2. L'examen extemporané

Il est de pratique très courante et a pour objectif de différencier la nature bénigne ou maligne d'une tumeur. Ceci permet au chirurgien d'adapter son geste opératoire (chez un patient prévenu et consentant), et ainsi éviter en cas de carcinome, une reprise opératoire pour curage et totalisation parotidienne (dont la morbidité, notamment pour le nerf facial, est accrue en situation de reprise chirurgicale). En pathologie tumorale salivaire, la sensibilité de l'examen extemporané est estimée à 62,5 % et sa spécificité à 99 %.

2.5.3.3. L'examen anatomopathologique définitif

L'analyse de la pièce opératoire permet d'établir le diagnostic dit définitif qui confirme ou modifie celui proposé avant l'intervention. Il est facilité par l'étude de l'architecture tumorale et par la coloration (*periodic acid-Schiff*, PAS et PAS-diaïstase, mucicarminé). L'étude immunohistochimique peut également être utile dans les cas difficiles et comprend de nombreux marqueurs. Par exemple, l'expression de cytokératines comme la CK5/6 et la CK14 et de l'alpha AML est typique des cellules myoépithéliales, le p63 des cellules basales et les pancytokératines AE1/AE3 des cellules luminales. Ces marqueurs ne sont cependant pas spécifiques d'un type histologique [54-57]. Pour le CME, une équipe brésilienne a montré que la recherche de protéines PLUNC retrouvées dans la mucine produite par les glandes salivaires peut aider dans le diagnostic des hauts grades [58].

2.6. Grade histologique

Dans le cadre des CME, il existe un *grading* histologique connu pour être un facteur pronostique puissant et entrant en compte pour le choix de la stratégie thérapeutique. En 1998, Goode et Auclair, membres de l'*Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) ont proposé une classification histologique basée sur l'étude de 234 cas de CME. Elle est depuis reprise par de nombreuses équipes et est la plus utilisée dans les études. Elle permet de classer à partir d'un score obtenu sur cinq critères histologiques les CME en bas grade, grade intermédiaire et haut grade. Ils ont démontré une corrélation statistiquement significative entre chacun de ces critères et les suites qu'ont présentées les patients. Elles ont été décrites de la façon suivante:

survie sans maladie, survie avec récurrence tumorale seule, survie avec métastase et décès lié au cancer. Les bas grades et grades intermédiaires avaient significativement de bien meilleur pronostic que les hauts grades. Cependant, ils n'ont pu le démontrer que dans le cadre des tumeurs parotidiennes et non pour les tumeurs d'origine submandibulaire, ces dernières ayant toutes présenté une évolution défavorable [29]. En 2001, Brandwein et al ont avancé que la classification de l'AFIP avait tendance à « sous-grader » les CME de grade intermédiaire et ont alors proposé une classification modifiée toujours basée sur un score ajoutant d'autres critères d'agressivité tumorale aux cinq premiers [59]. Cette dernière classification aurait, elle, tendance à les « sur-grader ». Les critères des classifications sont présentés dans les **tableaux 1 et 2**.

Tableau 1: Classification histologique des CME de l'AFIP 1998 [29].

Paramètres histologiques	Points
Composante intra kystique < 20%	+ 2
Invasion nerveuse	+ 2
Nécrose	+ 3
> ou = 4 mitoses pour 10 champs	+ 3
Anaplasie	+ 4

Grades	Scores
Bas	0 – 4
Intermédiaire	5 – 6
Haut	7 ou plus

Tableau 2: Classification histologique des CME modifiée par Brandwein 2001 [59].

Paramètres histologiques	Points
Composante intra kystique < 25%	+ 2
Invasion nerveuse	+ 3
Nécrose	+ 3
> ou = 4 mitoses pour 10 champs	+ 3
Anaplasie	+ 2
Aspect infiltrant (petits amas ou lobules)	+ 2
Invasion lymphatique ou vasculaire	+ 3
Invasion osseuse	+ 3

Grades	Scores
Bas	0
Intermédiaire	2 – 3
Haut	4 ou plus

Histologiquement, les bas grades sont bien limités, peu infiltrants, d'architecture souvent kystique et à prédominance de cellules mucosécrétantes (**Fig. 8**). Dans les CME de grade intermédiaire, l'architecture est plus solide que kystique, plus irrégulière mais encore bien limitée avec une prédominance de cellules intermédiaires (**Fig. 10**). Un envahissement périnerveux est parfois constaté. Les hauts grades sont caractérisés par un bord infiltrant, de l'anaplasie, de la nécrose, des mitoses atypiques et des embolies angiolymphatiques et périnerveux (**Fig. 9**). Les cellules épidermoïdes prédominent, ce qui explique la confusion possible du CME de haut grade avec un carcinome épidermoïde. La présence de cellules mucosécrétantes et intermédiaires dispersées révélée par la mucicarmine aidera à la distinction [60].

Le principal inconvénient de ces classifications à trois catégories est la classe des grades intermédiaires dans laquelle se retrouvent, à stade clinique égal, des tumeurs à évolution péjorative ou favorable. Leur pronostic est donc imprévisible d'où l'importance de trouver des facteurs permettant de les reclasser en bas ou haut grade.

Figure 8: CME de bas grade avec importante composante kystique [61].

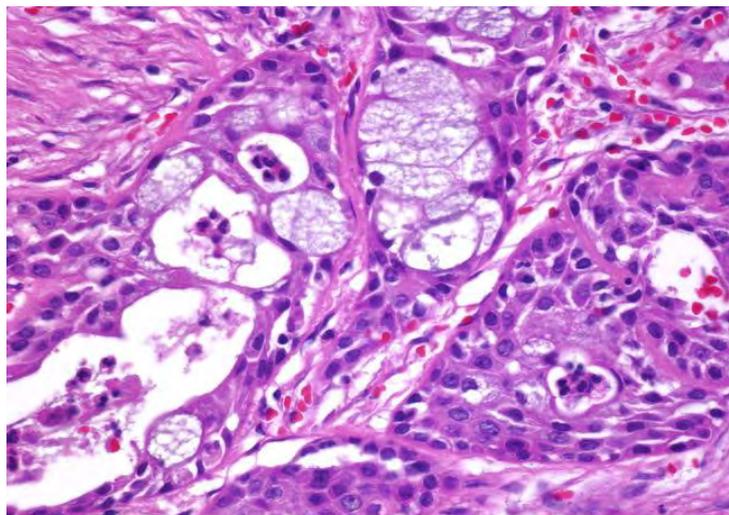


Figure 9 : CME de grade intermédiaire [62]

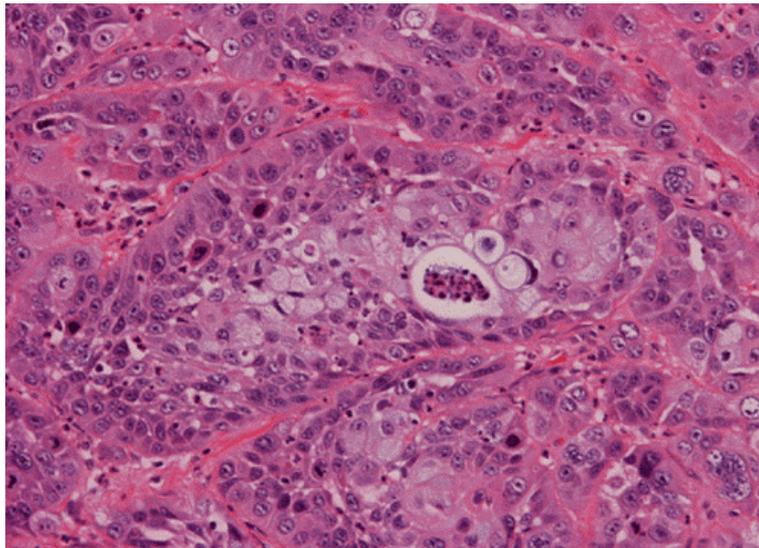
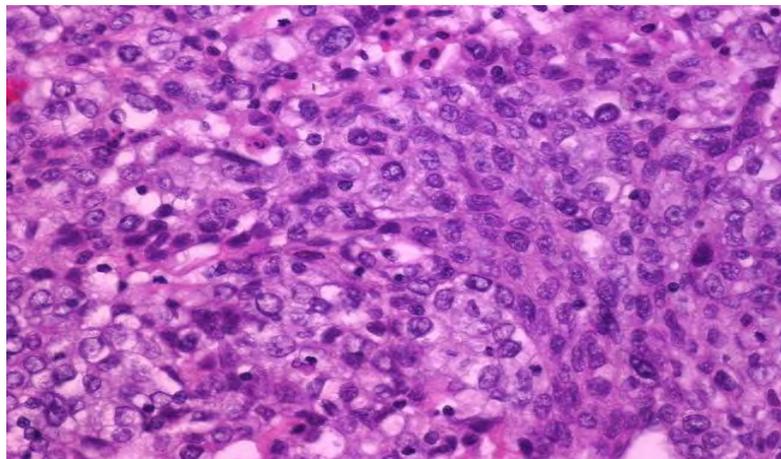


Figure 10 : CME de haut grade avec hypercellularité et cellules épidermoïdes prédominantes [61].



2.7. Classification TNM et stades

La classification *tumor, nodes, metastasis* appelée TNM des cancers des GS et définie par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) correspond au TNM du site d'origine (GS principales, cavité buccale, fosses nasales et sinus, larynx) et guide la décision thérapeutique [59, 63]. Il est établi cliniquement aidé par le bilan iconographique. Les nouveaux éléments apportés par l'analyse anatomopathologique postopératoire modifie ou non le TNM, appelé alors pTNM. La septième édition du TNM des GS principales datant de 2009 n'a pas subi de

changements par rapport à la précédente édition [63]. La classification actuelle pour les GS principales est expliquée dans le tableau en **annexe 3**.

Le stade de la maladie est fonction du TNM et est utilisé dans la plupart des études de survie. Il est représenté dans le tableau en **annexe 4**.

2.8. Pronostic

L'Institut National du Cancer (INCa) indique dans son rapport « la situation du cancer en France en 2012 » une survie relative à 1 et 5 ans pour les cancers des GS diagnostiqués en France entre 1989 et 1997 de respectivement 81% et 61%. La survie chez les femmes est meilleure dès la première année [64].

Les facteurs pronostiques sont importants à identifier en oncologie pour permettre d'adapter les stratégies thérapeutiques selon les différentes situations cliniques. Dans la plupart des études, la survie (globale ou liée à la maladie) et le contrôle locorégional sont les critères de jugement les plus employés. Les analyses statistiques ne sont pas toujours multivariées, l'interprétation de ces études doit donc être prudente.

Le stade clinique au diagnostic et le grade histologique de malignité sont les facteurs majeurs des carcinomes des GS.

Le pronostic des cancers des GS de bas grade et de stade précoce est généralement bon et la chirurgie complète seule permet la guérison de la plupart de ces tumeurs. Les tumeurs volumineuses ou de haut grade ont un pronostic péjoratif. Toute histologie confondue, la survie globale à 5 ans varie de plus de 95% pour les lésions de bas grade de stade I à moins de 10% pour les lésions de haut grade de stade IV [21].

D'autres facteurs cliniques, histologiques et liés au traitement ont été identifiés mais sont moins puissants :

- Le sexe : la femme a généralement un taux de survie liée à la maladie supérieur à l'homme,
- La qualité de l'exérèse: en faveur des R0,
- L'invasion périneurale et invasion osseuse, de pronostic péjoratif,
- La présence d'une radiothérapie postopératoire.

En ce qui concerne les marqueurs génétiques et biologiques, aucun n'a fait la preuve de sa valeur pronostique et ne doit entrer en compte dans la décision thérapeutique. Ils doivent être recherchés dans le cadre d'évaluations prospectives d'après les recommandations [51].

Les études pronostiques du CME sont nombreuses et utilisent principalement le *grading* histologique de l'AFIP. Cependant la plupart de ces études comporte une cohorte de moins d'une centaine de patients et est rétrospective.

Le CME est majoritairement de bon pronostic et les décès liés à la maladie sont quasi exclusivement dus à des tumeurs de haut grade. La cause de ces derniers est plus fréquemment la survenue de métastases à distance et non d'une récurrence locorégionale [65]. Chez les enfants, la plupart des CME sont traités par la chirurgie seule avec succès [66].

Sur une étude rétrospective de 125 patients atteints de CME, l'analyse multivariée, avec comme critères de jugement les survies sans maladie et globale, a révélé un stade avancé de la maladie et une invasion périneurale comme étant significativement prédictifs du pronostic [67]. Pour Nance et al, le grade histologique, l'âge et la qualité des marges d'exérèse étaient d'importants facteurs pronostiques significatifs. Ils concluaient également que les CME de grade intermédiaire avaient un comportement comparable à ceux des bas grades [60]. Dans les CME parotidiens, le grade histologique est le facteur le plus puissant [68].

Une corrélation significative entre le grade du CME et l'expression de *l'epidermal growth factor receptor* (EGFR) a été constatée par Khiavi et al qui ont proposé cette technique pour définir le grade de la tumeur et donc son pronostic. Il en est de même pour la protéine Bcl-2, non exprimée dans les hauts grades, pour Glut-1 retrouvée uniquement dans les hauts grades, pour *l'argyrophillic nuclear organizer region* (AgNOR) représentant l'activité proliférative des cellules tumorales et augmentant significativement avec le grade [69-73].

D'autres études de survie prospectives et randomisées sont nécessaires pour établir le réel potentiel pronostique de ces marqueurs.

2.9. Traitement

Les innovations radiologiques, les nouvelles technologies en chirurgie ainsi que les avancées en radiothérapie et chimiothérapie des vingt dernières années ont considérablement influencé les stratégies thérapeutiques des cancers des GS [74]. Les indications et principes des traitements utilisés dans le cancer des GS font l'objet de recommandations par le Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL Rares (REFCOR) qui sont en accord avec celles de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) [75].

2.9.1. La chirurgie

Le traitement des cancers des GS est avant tout chirurgical. Son principe consiste en l'exérèse totale de la lésion avec des marges de sécurité et donc de toutes les structures atteintes. Un examen extemporané est très souvent demandé (peu par les Anglo-saxons) et utile si le chirurgien doute des marges notamment lorsque la lésion n'est pas encapsulée ou en l'absence de diagnostic pré-opératoire de certitude. La définition des marges de sécurité n'est pas consensuelle et reste à établir par les chirurgiens et les anatomopathologistes. Classiquement, des marges d'au moins 5 millimètres sont considérées comme satisfaisantes [21, 75].

Un principe carcinologique fondamental est l'absence d'effraction de la tumeur lors de son exérèse imposant ainsi une exérèse en mono-bloc, ceci dans le but d'éviter une augmentation du risque de récurrence. En ce qui concerne la chirurgie de réduction tumorale avant une radiothérapie, les études, de faible niveau de preuve, ne permettent pas de conclure sur sa validité. Mais par la tendance de leurs résultats, les experts se sont accordés pour préférer une radiothérapie exclusive.

La chirurgie est décidée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire si la malignité est déjà avérée. Elle est précédée d'un bilan d'opérabilité avec consultation d'anesthésie et d'un bilan de résecabilité équivalant à l'étude minutieuse des données cliniques et radiologiques à la recherche de contre-indications à la chirurgie et afin d'identifier à l'avance les éventuelles difficultés de dissection. Une information claire sur les complications attendues pourra ainsi être donnée au patient.

Ce bilan permet également de prévoir, si la chirurgie est techniquement possible, les conséquences fonctionnelles et/ou esthétiques jugées non acceptables et donc d'éventuellement proposer une autre stratégie thérapeutique.

2.9.1.1. La parotidectomie

L'objectif de ce paragraphe n'est pas de décrire la technique chirurgicale mais de rappeler quelques points importants dont certains mènent à discussion.

En cas de malignité, elle est le plus souvent totale, c'est-à-dire exo et endofaciale. Dans le cas de petites lésions T1 superficielles, une parotidectomie partielle peut être suffisante si le diagnostic de malignité est connu après la chirurgie et si les marges sont satisfaisantes. Cela dans le but d'éviter une reprise chirurgicale, souvent plus morbide notamment pour le nerf facial [21, 75].

La parotidectomie commence idéalement par le repérage du tronc du nerf facial à son émergence du foramen stylo-mastoïdien aidé par des repères anatomiques tels que le ventre postérieur du digastrique et le *pointer* de Conley. Des situations telles qu'un envahissement tumoral ou une fibrose en terrain déjà opéré ou post-radique peuvent compliquer le repérage du nerf facial. Une dissection « rétrograde » de celui-ci est possible bien que plus délicate en repérant une de ses branches en terrain plus favorable et en la disséquant jusqu'à rejoindre le tronc [76].

Si le patient ne présente pas de déficit facial préopératoire, la chirurgie carcinologique se doit d'être conservatrice du nerf mais lorsque celui-ci est envahi macroscopiquement, elle se heurte à deux attitudes possibles. Le sacrifice du nerf est justifié uniquement si le chirurgien est convaincu de réaliser une exérèse en marges saines. La seconde solution est de laisser intentionnellement un résidu tumoral sur le nerf au prix d'une radiothérapie postopératoire systématique [21, 75, 77]. Aucun consensus n'est clairement établi car les études concernant les suites carcinologiques après résection du nerf ou après conservation sont de faible niveau de preuve.

Si le patient est déjà déficitaire, la résection du nerf est le plus souvent pratiquée.

Une réparation du nerf peut se faire dans le même temps opératoire ou à distance par greffe ou par transposition nerveuse (nerf grand auriculaire ou nerf sural) avec des résultats fonctionnels aléatoires [74, 78].

La parotidectomie est dite élargie si des structures adjacentes à la glande sont réséquées, le plus souvent partiellement. Le masséter, la mandibule, la mastoïde, le conduit auditif externe, la base du crâne ou la fosse infratemporale peuvent en effet être envahis par le carcinome.

Les autres complications classiques et leurs prises en charge sont la survenue par ordre chronologique de:

- Un hématome, obligeant dans la plupart des cas à reprendre le patient pour éviter une souffrance du nerf facial par compression
- Une fistule salivaire, traitée par ponctions itératives et pansement compressif
- Une dépression du creux rétromandibulaire disgracieuse pouvant être corrigé par un caillot de sang, un lambeau de SMAS ou un *lipofilling* consistant en l'injection de graisse dans le creux.
- Un syndrome de Frey, pouvant être évité par un lambeau de SMAS mais difficilement réalisable en situation carcinologique et efficacement soulagé par des injections de toxine botulique [79]

Cette chirurgie est donc loin d'être dénuée de risque et peut altérer considérablement la qualité de vie du patient si des complications surviennent.

2.9.1.2. La chirurgie des autres glandes

Dans la chirurgie carcinologique de la glande submandibulaire, l'exérèse de la glande est toujours totale plus ou moins élargie à des structures adjacentes telles que la mandibule ou les nerfs voisins (nerfs hypoglosse, lingual et rameau mentonnier du nerf facial).

La chirurgie d'exérèse dans les GSA dépend de la localisation tumorale et fait le plus souvent l'objet d'une reconstruction par lambeaux libres ou pédiculés en cas de résection large.

L'équipe américaine d'Ord s'est posée la question de la nécessité d'une résection osseuse dans les CME de bas grade du palais et a suggéré qu'épargner l'os lorsqu'il n'y avait pas de signe d'invasion évidente permettait un contrôle local satisfaisant [80].

2.9.1.3. Le curage ganglionnaire

La prise en charge ganglionnaire dans les cancers des GS est controversée et sans consensus établi. Des différences d'attitude sont constatées entre les centres voire entre les chirurgiens d'un même centre. Dans le cadre du bilan préthérapeutique, si une ou des adénopathie(s) sont palpable(s) ou retrouvée(s) à l'imagerie, le standard est le curage ganglionnaire des aires I à III pour la parotide, I à V pour la submandibulaire, la cavité buccale et l'oropharynx. Il est homolatéral à une lésion ne franchissant pas la ligne médiane et bilatéral dans le cas contraire [21]. Nous ne rappellerons pas la morbidité et les complications éventuelles du curage ganglionnaire cervical qui impliquent, par leurs conséquences pour la qualité de vie du patient, de bien peser son indication.

Le taux de métastases ganglionnaires dans ces cancers y est très disparate avec des chiffres allant jusqu'à 53% et le taux de métastases ganglionnaires occultes serait compris entre 8 et 19% des cas tous stades et grades confondus [74]. Dans l'étude d'Armstrong et al, sur 474 cas de cancers des GS, toutes histologies confondues, 14% présentaient cliniquement des métastases ganglionnaires, 407 patients avaient bénéficié d'un curage et parmi eux, 12% avaient des métastases occultes. En analyse multivariée, la taille tumorale et le grade histologique se sont révélés comme facteurs de risque statistiquement significatifs. Ainsi les tumeurs de plus de 4 centimètres auraient 20% de risque de présenter des métastases occultes comparées aux 4% des tumeurs moins volumineuses et les tumeurs de haut grade, un risque de 49% et seulement 7% pour les grades intermédiaires et les bas grades [81].

Les études concernant les attitudes thérapeutiques étant toutes hétérogènes, rétrospectives et comportant peu de cas, il est très difficile d'établir un consensus.

Le problème se pose surtout pour les cous N0. Généralement, le curage est effectué dans les cas de tumeurs de haut grade et de maladies localement avancées. Il est optionnel pour les tumeurs peu volumineuses et de bas grade. En 1997, la FNCLCC propose le curage pour les tumeurs T2 de haut grade et les tumeurs de stades III et IV de haut grade. En 2003, elle étend son indication, toujours de manière optionnelle, aux lésions T1 de haut grade et T3, T4a de bas grade [21, 75].

Pour les carcinomes des glandes submandibulaires, les recommandations du REFCOR préconisent un curage ganglionnaire dans tous les cas [21, 75].

En pédiatrie, une étude rétrospective multicentrique française portant sur 38 cas proposait un curage ganglionnaire uniquement dans les hauts grades [82].

2.9.2. La radiothérapie externe

Les cancers des GS ont longtemps été réputés radiorésistants mais l'avènement de nouvelles techniques et de nouveaux protocoles d'irradiation ont permis de prouver les bénéfices de la radiothérapie externe dans cette indication en termes de survie et de contrôle locorégional [21, 75]. Ces avancées permettent d'augmenter le niveau de dose sur la maladie tout en préservant au maximum les tissus sains voisins.

Les carcinomes adénoïdes kystiques sont en revanche radiorésistants et font peu l'objet de radiothérapie [83].

2.9.2.1. Les indications

Une radiothérapie externe est indiquée dans plusieurs cas [21, 75] :

- Sur le lit tumoral:

- en postopératoire, lorsque la chirurgie est microscopiquement ou macroscopiquement incomplète, en cas d'envahissement périnerveux, de maladie localement avancée (atteinte du nerf facial ou osseuse par exemple) et de tumeurs volumineuses et/ou de haut grade
- chez les patients dont la tumeur n'est pas complètement résécable, ou lorsqu'ils sont non opérables ou refusent la chirurgie
- chez les patients récidivants

- Sur le lit ganglionnaire :

- en postopératoire, dans les cas de rupture capsulaire ou présence de plus de trois métastases ganglionnaires dans le curage
- chez les patients non opérés avec métastases ganglionnaires avérées radiocliniquement plus ou moins histologiquement ou N0 en prophylaxie des cas de volumineuses tumeurs ou localement avancées ou plus volontiers dans les tumeurs des glandes submandibulaires
- l'irradiation cervicale peut être bilatérale en cas d'envahissement ganglionnaire massif en rupture capsulaire augmentant ainsi le risque de métastase controlatérale

- **Sur les métastases** notamment osseuses à but antalgique.

Dans l'étude pédiatrique de Thariat et al, ils concluaient que la radiothérapie ne devait être proposée qu'aux cas de haut grade et/ou de stades avancés en limitant le volume d'irradiation au site primitif uniquement pour les hauts grades sans envahissement ganglionnaire [82]. Des études de suivi à long terme sont nécessaires pour évaluer les effets secondaires et l'apparition de cancers secondaires après irradiation dans l'enfance.

2.9.2.2. Techniques et Principes

- La radiothérapie conformationnelle

En conformant le volume irradié au plus près du volume cible anatomo-clinique, elle permet de délivrer une dose plus élevée tout en préservant les tissus voisins et donc d'accroître les taux de contrôle de la maladie tout en diminuant les risques de complications liées à l'irradiation. Elle est réalisée en panachant photons et électrons (rayonnement à faible transfert d'énergie linéique) et est le plus souvent tridimensionnelle mais l'option de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est intéressante dans cette indication, permettant de mieux adapter les isodoses d'irradiation aux divers volumes à irradier ou à protéger.

- La neutronthérapie

Elle utilise des neutrons rapides (rayonnement à haut transfert d'énergie linéique) souvent plus efficaces sur les tumeurs classiquement radiorésistantes c'est-à-dire peu oxygénées et/ou d'évolution lente ce qui est le cas de beaucoup de tumeurs des GS. Elle montre une importante supériorité en contrôle locorégional par rapport à la radiothérapie par photons et électrons dans les cancers des GS et surtout dans les cas de tumeurs non opérables et conviendrait donc plus pour un traitement exclusif [84, 85]. Sa place est encore à définir dans les formes opérables mais aux prix de séquelles importantes [21, 75, 85]. La rareté des centres possédant cette technologie coûteuse (une dizaine dans le monde) en limite cependant l'accès.

- Protocoles d'irradiation

Classiquement pour l'irradiation aux photons et électrons, la dose au lit tumoral en postopératoire est d'environ 65 Grays et aux aires ganglionnaires de 50 Grays pour les N0, 55

à 60 Grays sur les aires positives mais sans rupture capsulaire et 65 Grays avec rupture. Le fractionnement est de 2 grays et l'étalement de 10 grays par semaine.

Les volumes à irradier comprenant la totalité de la tumeur et de la glande ou le lit d'exérèse avec une marge ainsi que les organes à risque sont délinéés sur la scanographie dosimétrique réalisée avec un masque de contention et préférablement injectée. Pour plus de précision et surtout en cas d'irradiation exclusive, une fusion avec l'IRM est demandée. Les champs d'irradiation dépendent des volumes cibles [21, 22, 75].

En ce qui concerne la neutronthérapie exclusive, 16 à 20 Gy neutrons sur la tumeur et les ganglions avec 3 à 4 fractions par semaine sont habituellement délivrés.

La radiothérapie postopératoire a permis la diminution des récurrences locorégionales chez les patients atteints de CME avec marges chirurgicales positives avec des taux de survie comparables à ceux des patients avec marges saines. La radiothérapie exclusive n'est pas efficace sur les CME [86, 87].

2.9.2.3. Les complications

Fréquemment, une hyposialie voire une asialie apparaît, altérant considérablement la qualité de vie. Beaucoup plus rarement et tardivement, peuvent apparaître un trismus, une ostéoradionécrose mandibulaire, une odontonécrose, et enfin, exceptionnellement une atteinte post radique des nerfs crâniens avec hypoacousie ou troubles visuels (l'atteinte post radique du nerf facial est très rare), de l'encéphale ou de la moelle, une insuffisance hypophysaire ou une artériopathie carotidienne [21, 75]. L'irradiation dans l'enfance expose plus au risque de survenue de cancers secondaires.

Cependant, l'irradiation conformationnelle et a fortiori la modulation d'intensité permettent de réduire fortement les séquelles et l'apparition de ces complications.

2.9.3. La chimiothérapie

La rareté des cancers des GS et leur hétérogénéité rendent les essais cliniques de chimiosensibilité difficiles à mettre en place à cause de l'insuffisance d'inclusions et difficiles à interpréter du fait de l'importante hétérogénéité des données. La classification histologique ayant beaucoup évolué ces vingt-cinq dernières années, les tumeurs décrites dans les essais

réalisés avant 1990 sont difficiles à déterminer histologiquement. Enfin les cas cliniques sont à interpréter avec beaucoup de précaution, le biais de publication en est une raison [88].

En dehors des protocoles d'étude, une chimiothérapie est indiquée dans le traitement palliatif des évolutions métastatiques et des évolutions locorégionales des tumeurs de haut grade.

La plupart des études retrouvées dans la littérature sur la chimiothérapie dans les CME sont des études rétrospectives et des cas cliniques.

Dans leur revue de la littérature publiée en 2006, Laurie et Licitra ont rapporté une activité antitumorale dans les CME pour les molécules et associations suivantes : le cisplatine, le paclitaxel, le methotrexate, le cisplatine/cyclophosphamide/anthracycline, le cisplatine/anthracycline plus ou moins fluorouracil et le cisplatine/methotrexate/bléomycine. Ils ont évoqué également la surexpression de Her-2 dans plus d'un tiers des CME et l'efficacité possible du trastuzumab dans ces cas [88].

La stratégie de traitement pour les récurrences de CME non opérables n'est pas bien établie. L'EGFR est surexprimée dans environ 70% des CME. Le cetuximab, molécule permettant l'inhibition ciblée de l'EGFR serait donc une option intéressante à explorer [89]. Certains proposent son association avec une réirradiation [90].

Un intérêt pour la recherche des anomalies moléculaires dans chaque sous-type histologique des cancers des GS croît dans l'espoir qu'elle conduira à la découverte de thérapies ciblées et donc plus efficaces.

2.10. La surveillance après traitement

Ses objectifs sont la détection des récurrences locorégionales précoces, de l'apparition de métastases notamment pulmonaires et des complications des traitements, le but étant de proposer un traitement de rattrapage avant qu'il ne soit plus possible et de traiter les séquelles thérapeutiques.

Les données de la littérature à l'heure actuelle ne permettent pas de définir le rythme et le bilan des patients atteints de cancers des GS. Les accords d'experts préconisent une surveillance trimestrielle les deux premières années puis semestrielle les trois années suivantes. Elle sera bien sûr rapprochée s'il existe des critères péjoratifs faisant suspecter un haut risque de récurrence précoce. Le bilan complémentaire consiste en la réalisation d'une

imagerie de référence après traitement type IRM qui sera reproduite en cas de suspicion clinique d'évolution et d'une radiographie pulmonaire tous les 6 mois puis tous les ans [21].

En résumé, le diagnostic préopératoire de malignité est primordial car il permet de délivrer au patient une information claire et précise sur l'intervention et les options chirurgicales possibles. La classification histologique du CME, facteur pronostique majeur avec le stade de la maladie, pose le problème des grades intermédiaires dont l'évolution est difficilement prévisible. Enfin, quelques points dans la prise en charge des cancers des GS font l'objet de controverse et d'attitudes non standardisées. Il est nécessaire d'établir un ou d'autre(s) facteur(s) pronostique(s) puissants qui permettrai(en)t de reclasser les grades intermédiaires en bas ou haut grade et ainsi éviter leur « sous-» ou « sur-traitement » mais également de standardiser la prise en charge de ces cancers.

3. La translocation MECT1-MAML2

Afin de mieux cerner l'importance de cette découverte biomoléculaire et les attentes qu'y en découlent, nous apporterons des notions sur l'oncogenèse pour s'intéresser au gène de fusion résultant de cette translocation et son rapport avec le CME.

3.1. Généralités sur l'oncogenèse

L'oncogenèse, du grec *onkos* : masse et *genesis* : naissance, est le processus de transformation maligne aboutissant à la formation d'un cancer. Elle est caractérisée par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques ayant comme conséquence une division cellulaire incontrôlée par reprogrammation des cellules devenues alors immortelles.

Ce processus se fait par plusieurs étapes correspondant à l'acquisition par la cellule de propriétés la rendant ainsi maligne :

- La réactivation de la télomérase, enzyme reverse-transcriptase empêchant l'érosion des télomères
- L'inactivation des mécanismes de l'apoptose : capacité d'immortalité et de prolifération illimitée
- La croissance cellulaire autonome : autostimulation des cellules tumorales par facteurs de croissance ou kinases activées
- L'inactivation des voies inhibitrices : indépendance et insensibilité à l'environnement
- La capacité angiogénique, pour l'apport d'oxygène
- Le pouvoir invasif et métastatique par production de protéases destructrices : altération des molécules d'adhésion et acquisition des propriétés migratrices propres aux cellules embryonnaires.

Les phénomènes à l'origine d'une oncogenèse sont endogènes (molécules issues de l'organisme, erreurs spontanées de réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou prédisposition génétique) ou exogènes (agents infectieux et facteurs environnementaux).

Le transfert de matériel génétique va entraîner la transformation cellulaire maligne. Trois catégories de gènes peuvent entraîner une oncogenèse :

- Le proto-oncogène, à fonction physiologique de la prolifération cellulaire, mais à potentiel transformant s'il est activé de façon anormale,

- Le gène suppresseur de tumeur ou anti-oncogène, régulateur négatif de la prolifération ou activateur de l'apoptose dont la perte de fonction déclenche une prolifération anormale
- Les gènes des systèmes réparateurs de l'ADN à rôle indirect dans l'altération des deux précédentes catégories de gènes.

Ces gènes subissent des modifications qualitatives et/ou quantitatives à l'origine de leur dérèglement par suractivation ou inhibition:

- Proto-oncogène : une mutation ponctuelle, une translocation chromosomique sans réarrangement génique ou avec fusion génique, une amplification génique, une surexpression du gène au niveau de l'ARN ou de la protéine sans anomalie génomique
- Gène suppresseur de tumeur : délétion chromosomique, mutation ponctuelle, inactivation épigénétique, perte d'activation sans altération épigénétique [91].

La détection d'anomalies génétiques dans les cancers a plusieurs applications :

- diagnostique lorsqu'elle est spécifique à une tumeur
- pronostique
- thérapeutique avec l'orientation de la recherche vers une thérapie ciblée
- critère d'éligibilité pour une thérapie ciblée

Nous nous intéresserons particulièrement à une forme d'altération génétique : la translocation avec fusion génique.

3.2. Les gènes de fusion dans les carcinomes

Pendant plusieurs décennies, la notion de mécanisme moléculaire de formation des gènes de fusion était réservée uniquement aux hémopathies et aux tumeurs mésoenchymateuses. Les avancées technologiques en matière de bio-informatique et de positionnement de gènes ont permis d'étendre cette notion aux carcinomes épithéliaux grâce aux travaux sur les carcinomes prostatiques puis pulmonaires dans lesquels des gènes de fusion spécifiques ont été identifiés [92].

Un gène de fusion est un gène hybride formé à partir de deux gènes initialement séparés. Plusieurs mécanismes entraînent sa création : une translocation, une délétion

interstitielle ou une inversion chromosomique [93, 94]. Le produit de ce gène nouvellement formé est appelé protéine de fusion.

Les fonctions de ces protéines ne sont pas encore totalement élucidées. Cependant certaines d'entre elles ont été établies :

- La fusion de gène à activité tyrosine kinase induisant une activation constitutive de la kinase
- Le gène de fusion codant pour des facteurs de transcription activant cette dernière

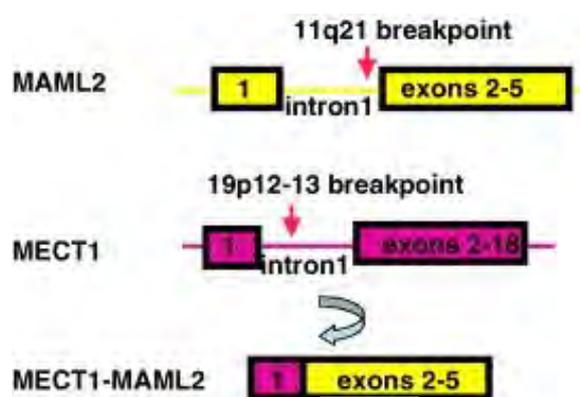
3.3. La translocation MECT1-MAML2

3.3.1. Définition

La première publication évoquant la présence de la translocation MECT1-MAML2 dans un caryotype tumoral date de 1988 mais sur celui d'une tumeur de Warthin [95]. Elle n'a été identifiée dans un CME pour la première fois qu'en 1995 [96]. Entre ces deux dates et jusqu'en 2003, aucun autre cas n'a été rapporté. Ce n'est qu'à partir de cette date que les fonctions de ce gène de fusion sont étudiées grâce aux avancées technologiques en matière de biologie moléculaire. S'en suivront des études diagnostiques puis pronostiques dans les CME.

La translocation crée un gène de fusion dans lequel l'exon 1 du gène MECT1 (autrement appelé CRTC1, TORC1 ou WAMTP1) en 19p13 est lié aux exons 2 à 5 du gène MAML2 en 11q21 [97] (**Fig. 11**).

Figure 11: Translocation aboutissant à la formation du gène MECT1-MAML2 [98].



CREB (*C-AMP Response Element-binding protein*) est une protéine ubiquitaire agissant comme facteur de transcription liant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et est essentielle dans la régulation d'expression des gènes. MECT1 est un de ses coactivateurs transcriptionnels et aide à moduler la transcription de plusieurs gènes cibles.

La signalisation Notch est une voie de signalisation juxtacrine entre deux cellules au contact l'une de l'autre, activée par la liaison du récepteur Notch, une protéine transmembranaire, avec un de ses ligands. La protéine MAML2 est un coactivateur de transcription de la voie de signalisation Notch [98].

La translocation est retrouvée dans tous les types cellulaires du CME mais elle n'est pas observée dans les lymphocytes entourant les tumeurs par exemple confortant l'idée que ces cellules ne sont pas néoplasiques [99].

Un nouveau type de translocation a récemment été découvert, CRT3-MAML2, qui présente les mêmes caractéristiques que MECT1-MAML2 et concerne les mêmes familles de gènes [100]. Elle a donc été recherchée dans quelques récentes études confirmant que les CME porteurs de cette translocation représentent une entité similaire aux porteurs de MECT1-MAML2. Elle est par contre retrouvée beaucoup plus rarement [100-102]. De prochaines études devraient mieux caractériser CRT3-MAML2.

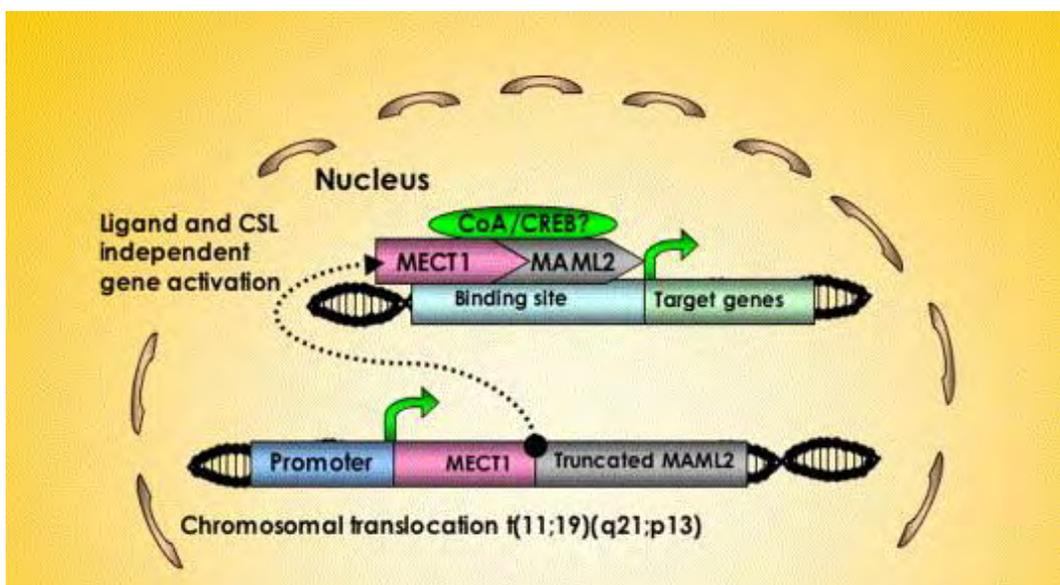
3.3.2. Fonction

Les différentes recherches *in vitro* ont conclu que la protéine MECT1-MAML2 agit comme un facteur de transcription dans les voies de signalisation et régulation Notch et CREB, perturbant par surexpression le cycle et la différenciation cellulaires et contribuant au développement tumoral [103].

En 2003, Tonon et al ont découvert un nouveau mécanisme de perturbation de la voie de signalisation Notch induite par MECT1-MAML2 [97]. Peu après, Coxon et al ont montré qu'elle suractivait l'expression d'un groupe de gènes connus régulée par la voie CREB et AMPc (Figure 12). Ces découvertes pourraient expliquer en partie la tumorigenèse du CME [104]. Autre découverte intéressante, Komiya a prouvé sur souris *nude* xéno greffée que l'expression soutenue de MECT1-MAML2 est nécessaire à la croissance des cellules tumorales. En clair, si le gène de fusion n'est plus transcrit, la croissance tumorale s'arrête [105].

En résumé, MECT1-MAML2 est une protéine multifonctionnelle agissant sur plusieurs voies de signalisation. Des recherches sur la fonction du gène sont toujours en cours.

Figure 12: Schéma de la coactivation par MECT1-MAML2 de la transcription de gènes-cibles par la voie de signalisation CREB [106].



3.3.3. Spécificité au CME

Une translocation peut être considérée comme caractéristique d'un cancer donné lorsqu'elle est détectée de manière fréquente et si elle est souvent l'unique anomalie cytogénétique [107].

Environ 60% des CME étudiés rétrospectivement sont porteurs de la translocation [108]. Mais elle n'a pas été recherchée uniquement dans les CME. Elle a été identifiée dans un autre type de tumeur des GS : la tumeur bénigne de Warthin (WT) ou cystadénolymphome [95, 109]. Mais ceci dans de rares cas. Un seul cas d'hydradénome à cellules claires de la peau porteur de la fusion a également été rapporté [110].

Martins et al ont choisi de reclasser la seule tumeur de WT positive à la translocation de leur série en CME [107]. Les arguments justifiant cette décision sont repris par quelques auteurs pour expliquer la présence de la translocation dans de très rares cas de WT :

- Le CME peut exceptionnellement se développer à partir d'une tumeur de Warthin ou coexister avec cette dernière [32, 111]
- Il pourrait s'agir d'une erreur diagnostique notamment en ce qui concerne la variante métaplasique du WT avec atypies et activité mitotique pouvant simuler un CME
- Ou tout simplement, la présence de cellules tumorales mucoépidermoïdes dans l'échantillon étudié serait une pure coïncidence.

Ainsi, depuis ces cas rapportés, plusieurs études ont tenté de clarifier la situation en recherchant MECT1-MAML2 de façon rétrospective dans leurs séries de CME mais également dans de nombreux cas-contrôles représentant d'autres histologies malignes ou bénignes des GS, WT compris. Ils étaient pour la plupart négatifs pour la fusion [112]. Le **tableau 3** rapporte toutes les études depuis 2004 et leurs résultats de la recherche de la translocation dans d'autres histologies que les CME [99, 107, 108, 112-117]. Ainsi, sur l'ensemble des 120 tumeurs de WT analysées, environ 4% étaient positives à la fusion. Récemment, Rotellini et al ont constaté la présence de la translocation dans une petite sous-population de cellules dans les aires de métaplasie épidermoïde de quelques WT métaplasiques montrant peut-être une prédisposition de ces cellules à une transformation maligne en CME. MECT1-MAML2 représenterait ainsi une relation moléculaire entre ces deux entités [118, 119]. Si cette relation existe vraiment, on pourrait penser que MECT1-MAML2 joue un rôle important dans l'initiation du processus oncogénétique *de novo* mais également à partir d'une tumeur bénigne existante.

Tableau 3 : Résultats des histologies de tumeurs des GS non mucoépidermoïdes testées pour la fusion.

Etudes	Nombre d'échantillons testés	Histologies testées	Nombre de positifs
Martins 2004	7	7 WT	0
Behboudi 2006	3	3 WT	1 WT
Okabe 2006	51	26 WT, 19 adénomes pléomorphes, 6 CAK	0
Tirado 2007	33	11 WT, 10 CAK, 5 adénocarcinomes, 5 carc. du canal salivaire, 2 carc. Basaloïdes	4 WT
Seethala 2010	54	34 WT, 10 oncytomes, 3 CE, 3 sialokystes oncocytiques, 2 carc. du canal salivaire, 1 kyste lymphoépithélial, 1 carc. ex papillome	0
Schwarz 2011	250	Non précisé	0
Clauditz 2012	>900	Dont 142 CAK, 104 adénocarc. à cellules aciniques, 76 adénocarc. SAI, 39 WT, 38 carc. épithélio-myoépithéliaux, 19 carc. myoépihéliaux, 18 adénocarc. à cellules basales, 15 adénocarc. polymorphes de bas grade, 12 cystadénocarc. papillaires, 10 carc. oncocytiques, 6 carc. du canal salivaire,	0
Chiosea 2012	63	Non précisé	0
Total	1361		5/120 WT(4%)

WT = tumeur de Warthin, CAK = carcinome adénoïde kystique, carc. = carcinome, adénocarc. = adénocarcinome, SAI = sans autre indication.

Il s'agit donc d'un nombre très limité de tumeurs de WT intéressé par la translocation.

Schwarz et al se sont appliqués à rechercher la translocation dans plusieurs variantes du CME, à savoir dans le type classique, la variante à cellules claires, la variante à éosinophiles et la variante dite épidermoïde. MECT1-MAML2 a été retrouvée dans chacune d'entre elles avec une plus forte prédilection significative pour la forme classique ($p = 0,003$) [115]. La variante oncocytique est également concernée par la translocation [99]. La translocation peut donc être retrouvée dans tous les types de CME.

La translocation a été retrouvée dans d'autres localisations de CME hors GS : les poumons, la glande thyroïde, les glandes lacrymales et le col de l'utérus [117, 120-122] mais elle reste absente dans la plus grande série de CME cutanés [123]. Ceci suggère que la tumorigenèse enclenchée par MECT1-MAML2 est complètement indépendante du tissu anatomique d'origine.

Les auteurs s'accordent donc pour souligner la haute spécificité de la translocation pour le CME et y voient un intérêt diagnostique important surtout dans les cas difficiles exposés précédemment. Ainsi, dès la cytoponction, une recherche de la translocation permettrait de confirmer voire d'affirmer le diagnostic de CME et donc d'adapter la stratégie thérapeutique. Des études prospectives sont encore une fois nécessaires pour pouvoir justifier l'utilisation en routine de la recherche de MECT1-MAML2 dans la cytoponction et évaluer son apport diagnostique.

3.4. Techniques de recherche des gènes de fusion dans les carcinomes

La recherche des gènes de fusion se fait généralement de manière directe c'est-à-dire en analysant les chromosomes tumoraux ou l'ADN lui-même. Les techniques les plus usitées pour les translocations sont l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) et la *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR).

3.4.1. La FISH

La FISH est une technique de biologie moléculaire récente utilisant des sondes marquées à l'aide d'un marqueur fluorescent. Elle permet de mettre en évidence des éléments situés à l'intérieur de la cellule. Les sondes peuvent se fixer sur de l'ADN, de l'acide ribonucléique (ARN) ou sur des protéines.

L'un des avantages de la FISH est qu'elle est réalisable sur du matériel de cytoponction de tumeurs de GS. Elle se réalise aussi bien sur des lames blanches que sur des lames colorées, ces dernières favorisant la localisation des cellules d'intérêt. Les lames sont démontées en décollant la lamelle avec du xylène, réhydratées, et soumises à une digestion enzymatique douce à la pepsine [124].

Pour la détection de la translocation, des sondes d'ADN complémentaire des gènes MECT1 en 19p13 et MAML2 en 11q21 sont utilisées.

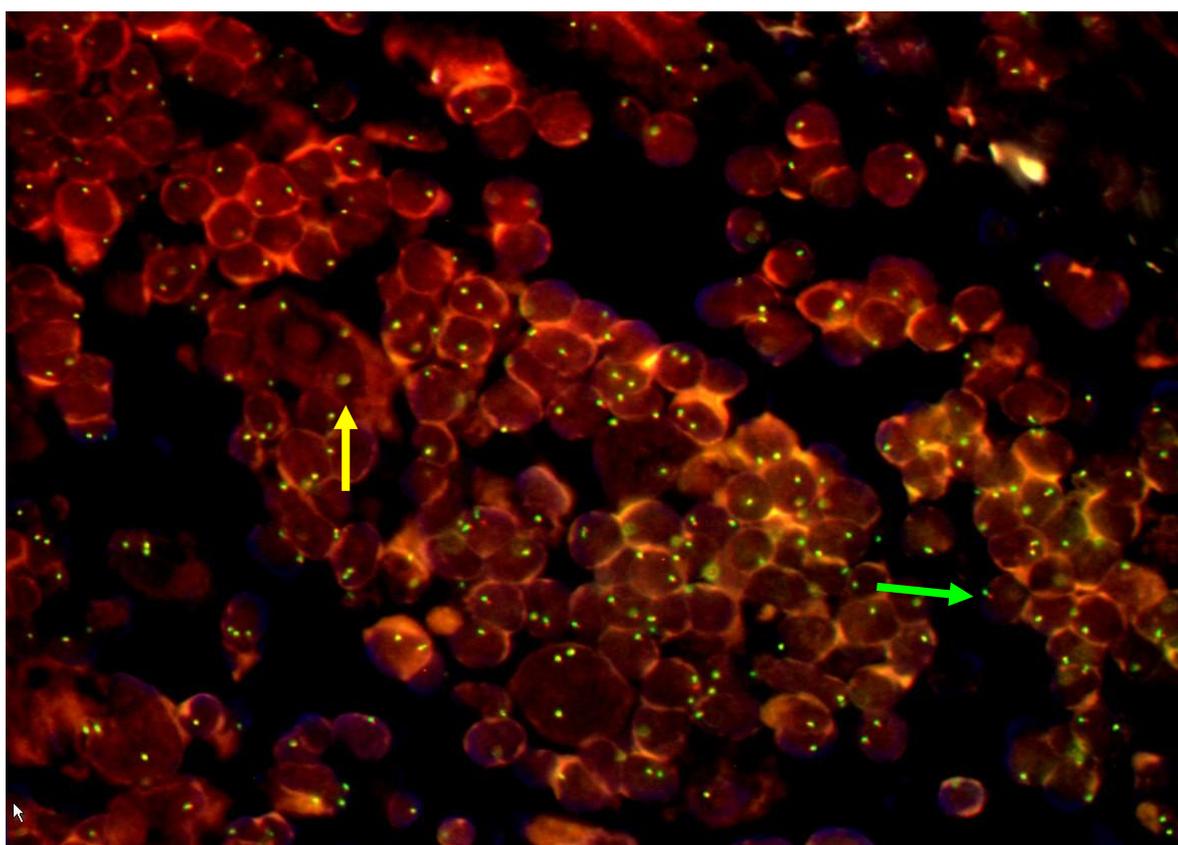
Les étapes principales sont les suivantes :

- Dénaturation de l'ADN cellulaire cible par chauffage

- Hybridation de la sonde d'ADN complémentaire munie d'une molécule de reconnaissance et de la séquence cible
- Révélation de la molécule de reconnaissance par fixation d'un anticorps anti-molécule de reconnaissance muni d'un fluorophore
- Visualisation de la séquence cible par observation au microscope à fluorescence muni des filtres correspondant.

Le fluorochrome vert révèle MAML2 et le rouge MECT1. Dans les cellules normales les deux points apparaissent séparés, s'il y a translocation les deux points sont fusionnés (**Fig. 13**).

Figure 13 : Photographie au microscope à fluorescence après hybridation avec sondes MECT1 et MAML2 (image empruntée au Pr Uro-Coste du Service d'anatomie pathologique et d'histologie-cytologie de l'hôpital de Rangueil, Toulouse).



La flèche jaune indique deux points fluorescents fusionnés, il y a donc translocation. La flèche verte indique deux points distincts, il n'y a donc pas fusion.

La technique FISH peut s'utiliser sur d'anciens blocs de paraffine avec succès, tel le décrivent Chenevert et al sur des blocs datant de 1956 [125].

3.4.2. La RT-PCR

La RT-PCR est utilisée pour localiser et quantifier des séquences connues d'ARN messager dans un échantillon. La technique est rapide et est la plus sensible disponible à nos jours pour analyser l'expression des gènes, déterminer la présence ou l'absence de produits de transcription et produire de l'ADN complémentaire pour le clonage.

Dans le cas de la translocation MECT1-MAML2, elle permet la détection du transcrit de fusion. Elle est une succession de réactions de réplifications :

- Reverse transcription, réalisée à l'aide d'une enzyme, la reverse transcriptase qui copie le monobrin d'ARN en ADN complémentaire.
- Dénaturation de l'ADN pour l'obtention de matrices simple brin
- Hybridation des amorces correspondant au transcrit de fusion de part et d'autre de la séquence à amplifier
- Polymérisation du brin complémentaire
- Amplification exponentielle
- Révélation des résultats sur gel agarose par une bande correspondant au poids moléculaire du gène recherché

Ces deux techniques sont équivalentes d'un point de vue sensibilité et spécificité, plusieurs études ayant comparé leurs résultats pour la recherche de MECT1-MAML2 et n'ayant trouvé aucune différence par FISH et par RT-PCR [107]. La FISH est donc utilisée sur du matériel cytologique en routine et peut parfaitement convenir à la recherche de la translocation à des fins diagnostiques dans le bilan pré-thérapeutique.

Il serait cependant nécessaire d'évaluer les éventuelles différences de résultats que l'on pourrait constater selon le mode de conservation du tissu, congélation ou paraffine. Il semblerait que la fréquence de détection de la translocation est moins élevée si l'ARN est extrait d'échantillons inclus en bloc de paraffine [117].

Alors que MECT1-MAML2 pourrait devenir un marqueur utile pour le diagnostic des cas difficiles et atypiques des CME avec un grand intérêt pour le bilan pré-thérapeutique, il fait poser également la question du pronostic des tumeurs porteuses de la translocation. Est-il différent de celui des tumeurs non porteuses ? On peut en effet imaginer que ces deux entités soient distinctes par leur comportement clinique étant donnée leur différence oncogénétique. Dans le but d'apporter des éléments de réponse à cette question, nous avons réalisé une étude rétrospective de cas de CME dans notre centre.

ETUDE MONOCENTRIQUE

1. Introduction

Dans cette étude rétrospective et monocentrique, nous avons analysé 36 cas de CME des GS de la tête et du cou afin d'évaluer la signification pronostique du transcrit de fusion MECT1-MAML2. Nous avons donc cherché à corréler la présence ou l'absence de la translocation au grade histologique des tumeurs et aux survies globale et sans maladie. Nous avons également analysé différentes caractéristiques de cette population.

2. Matériels et méthodes

2.1. Sélection des cas

Trente-six cas de CME des GS principales et des GSA de la tête et du cou et datant de 1997 à 2009 ont été sélectionnés parmi la soixantaine de dossiers de CME des archives du service d'anatomopathologie du Centre Hospitalier de Toulouse, France ainsi que pour six cas de l'Institut Claudius Regaud, France. Les CME provenant d'autres localisations telles que le poumon ou la trachée n'ont pas été inclus. Les dossiers pour lesquels les données cliniques n'étaient pas suffisantes n'ont également pas été retenus. Les échantillons histologiques des tumeurs réséquées ou des biopsies fixées au formol et incluses en bloc de paraffine ont été récupérés pour tous les cas inclus. La sélection a été arrêtée à 2009 afin d'avoir une durée de suivi d'au moins quatre ans.

Tous les cas ont été soigneusement relus par un ou plusieurs anatomopathologistes afin de confirmer le diagnostic de CME et de les grader selon la classification de l'OMS et de l'AFIP [29].

2.2. Données cliniques et évènements carcinologiques

Les critères cliniques suivant de chaque patient ont été analysés: l'âge, le sexe, les antécédents carcinologiques avec notamment les antécédents d'irradiation ou de chimiothérapie, le site tumoral primitif, le TNM et le stade clinique. Nous avons également rapporté les modalités de diagnostic en précisant s'il y a eu erreur initiale de diagnostic. Chaque tumeur a été classée histologiquement en bas grade, grade intermédiaire ou haut grade selon les cinq critères de l'AFIP et le score dont le calcul a été décrit précédemment [29]. Ont

été analysés le traitement initial, la durée du suivi et les évènements carcinologiques au cours du suivi : apparition d'une récurrence locale, ganglionnaire et/ou métastatique. La survie globale et la survie sans maladie à 5 ans ont ensuite été calculées.

2.3. Détermination du statut MECT1-MAML2

La recherche du statut MECT1-MAML2 pour chaque cas a été effectuée par la technique de FISH sur les échantillons fixés au formol et inclus en bloc de paraffine selon un protocole rédigé et approuvé par les anatomopathologistes du service d'anatomie pathologique et cytologique pathologique du Centre Hospitalier de Rangueil à Toulouse.

Chaque échantillon a été lu afin de déterminer la zone tumorale d'intérêt et une zone saine de tissu des GS, cette dernière ayant été utilisée comme contrôle pour la FISH.

Des coupes de 3 µm ont été réalisées, étalées sur des lames, séchées à température ambiante de 1 à 24 heures puis placées dans une étuve soit à 60°C pendant une heure, soit à 37°C pendant une nuit. Les zones d'intérêt ont été gravées au dos de chaque lame. Les lames ont ensuite été déparaffinées et réhydratées selon le protocole suivant : deux bains successifs dans du xylène de 5 minutes chacun, un bain dans l'éthanol 100% pendant 2 minutes puis deux bains successifs dans de l'éthanol 70% de 2 minutes et enfin un rinçage dans du tampon de lavage pendant 2 minutes. Les lames ont ensuite été immergées pendant 10 minutes dans une solution de prétraitement préalablement chauffée à 98°C puis refroidies à température ambiante pendant 15 minutes. Elles ont été replongées dans le tampon de lavage dilué pendant 3 minutes à température ambiante à deux reprises. L'étape suivante a consisté en la digestion par la pepsine en ayant placé les lames sur un *hybridizer* à 37°C, appliqué trois à cinq gouttes de pepsine froide pour recouvrir les échantillons et en les ayant laissé incubé pendant 3 minutes. Afin d'éliminer la pepsine, les lames ont été placées dans du tampon de lavage dilué pendant 3 minutes à température ambiante à plusieurs reprises. Elles ont ensuite été déshydratées par immersion pendant 2 minutes dans des bains successifs d'alcool à 70%, 90% et 100% puis séchées. En ayant évité la lumière directe, les sondes ont enfin été appliquées sur les zones d'intérêt qui ont été ensuite recouvertes par une lamelle scellée par de la colle afin de les étaler de façon homogène. L'étape de dénaturation et d'hybridation est effectuée avec l'*hybridizer* (5 minutes à 82°C pour la dénaturation puis 18 heures à 37°C pour l'hybridation). Toujours en ayant évité la lumière directe, un lavage stringent a été réalisé après avoir décollé les lamelles puis les lames ont de nouveau été déshydratées comme décrit précédemment, puis séchées à l'obscurité. 5 µl de milieu de montage fluorescent ont été déposés sur chaque échantillon et une lamelle a été réappliquée. La lecture a enfin été réalisée au microscope fluorescent Zeiss[†]. Le nombre de points fluorescents fusionnés a été défini sur

une dizaine de champs au plus fort grossissement et rapporté au nombre total de noyaux de tous les champs.

Un échantillon a ainsi été considéré comme « fusion-positif » lorsque ce rapport était supérieur à 10%.

2.4. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été présentées pour la population globale ou par groupe comme telles: nombre de données manquantes, nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives ont été présentées pour la population globale ou par groupe de la façon suivante : nombre de données manquantes, moyenne, variance, écart-type, minimum, maximum, médiane, quartiles.

La date d'origine pour définir les délais de survie correspondait à la date de diagnostic. La survie globale (OS) a été définie par le décès toutes causes confondues et correspondait au délai entre la date d'origine et le décès ou la date de dernières nouvelles (données censurées). Les évènements pris en compte dans le temps jusqu'à la récurrence locorégionale (TTP) étaient les récurrences locales et/ou régionales. Enfin, les évènements pris en compte dans la survie sans maladie (DFS) étaient les récurrences locales, régionales, l'apparition de métastases à distance et/ou le décès toutes causes confondues. La DFS correspondait au délai entre la date d'origine et la date du premier évènement ou la date de dernières nouvelles.

Les données de survie ont été calculées en utilisant la méthode Kaplan-Meier et la différence statistique a été estimée par le modèle à risque proportionnel de Cox. $P < 0,05$ pour chaque test était considéré comme statistiquement significatif. Le logiciel utilisé pour les analyses statistiques était le STATA 12.0 software (StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques cliniques des patients atteints de CME

Les résultats sont décrits dans le **tableau 4**. Le groupe de patients atteints de CME des GS comprenait 25 hommes (69%) et 11 femmes soit un *sex ratio* de 2,3 :1 en faveur des hommes. La fourchette d'âge s'étendait de 18 à 79 ans avec une médiane à 64,5 ans. 78% des patients étaient OMS 0 au moment du diagnostic, 6 étaient OMS 1 et 2 OMS 2. Sept patients présentaient des antécédents de cancer dont un médulloblastome, un carcinome épidermoïde du voile du palais et un améloblastome de la mandibule. Les autres cancers provenaient de la

prostate, du sein ou des testicules. Cinq d'entre eux ont été traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Ils étaient tous considérés en rémission au moment du diagnostic de leur CME. Les sites de la tumeur primitive étaient majoritairement les GS principales avec 13 cas de parotide (36%) et 6 de submandibulaire (17%) et la tumeur provenait d'une GSA dans 15 cas (39%) (nasosinusien dans 4 cas, plancher buccal dans 3, larynx, palais et base de langue dans 2 chacun, face interne de joue et lèvre muqueuse dans un cas de chaque). Pour les deux patients restants, le primitif n'a pas été retrouvé et la maladie a été révélée par une métastase ganglionnaire. En ce qui concerne le TNM au moment du diagnostic, 44% des tumeurs étaient classées T1, 33% en T2, 3% en T3, 14% en T4 et 6% étaient Tx. Vingt patients étaient N0. Un seul patient était métastatique d'emblée. En ce qui concerne le stade de la maladie, 40% des patients présentaient une maladie de stade I, 11% une maladie de stade II et 49% une maladie de stade IV.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la cohorte des patients atteints de CME.

Population globale	
n = 36	n (%)
Âge au diagnostic	
Médiane	64.5
Fourchette	(18.0: 79.0)
<=60	15 (41.7)
>60	21 (58.3)
Sexe	
Homme	25 (69.4)
Femme	11 (30.6)
OMS	
0	28 (77.8)
1	6 (16.7)
2	2 (5.6)
Antécédent de cancer	
Non	29 (80.6)
Oui	7 (19.4)
Antécédent de traitement	
Non	31 (86.1)
RT	2 (5.6)
CT	1 (2.8)
RT+CT	2 (5.6)
Localisation tumorale	
pas de primitif	2 (5.6)
Parotide	13 (36.1)
Sous maxillaire	6 (16.7)
Larynx	2 (5.6)
Nasosinusien	4 (11.1)
GSA	9 (25)
Si GSA	
Joue	1 (11.1)
Palais	2 (22.2)
Plancher buccal	3 (33.3)
Autres	3 (33.3)

T	
1	16 (44.4)
2	12 (33.3)
3	1 (2.8)
4	5 (13.9)
X	2 (5.6)
N	
0	20 (55.6)
1	4 (11.1)
2a	1 (2.8)
2b	7 (19.4)
2c	2 (5.6)
3	2 (5.6)
M	
0	35 (97.2)
1	1 (2.8)
Stades	
I	14 (40)
II	4 (11.4)
IVA	13 (37.1)
IVB	3 (8.6)
IVC	1 (2.9)

3.2. Modalités du diagnostic

Pour la plupart des patients, le tableau clinique consistait en l'apparition d'une tuméfaction non douloureuse et sans atteinte nerveuse, correspondant à la GS atteinte.

Une erreur de diagnostic initial a été relevée dans 8 cas sur les 36 soit 23%. Dans 2 cas, la cytoponction n'était pas contributive et n'a pas été répétée, l'examen extemporané a ensuite conclu à une tumeur bénigne. Dans les autres cas, à l'examen définitif, le CME a été confondu avec un adénocarcinome sébacé, un carcinome épidermoïde, un kyste salivaire ou un carcinome adénoïde kystique. Une relecture anatomopathologique a permis de rétablir le diagnostic de CME.

Le diagnostic de CME a été posé pour la première fois dans un cas par cytoponction à l'aiguille fine sur les 10 effectuées et dans 14 cas par biopsie (pour les tumeurs des GSA). Ainsi le diagnostic était correctement établi et connu en pré-thérapeutique dans 15 cas soit 43%. Le diagnostic de CME a été évoqué toujours pour la première fois à l'examen extemporané dans 7 cas et à l'analyse anatomopathologique définitive dans les 14 cas restants. Le **tableau 5** résume les modalités de diagnostic initial, c'est-à-dire quel examen a été utilisé en premier pour définir le diagnostic histologique et les modalités de diagnostic définitif, c'est-à-dire quel examen a permis de poser le diagnostic de CME.

Tableau 5 : Modalités de diagnostic des CME de la cohorte.

Modalités du diagnostic définitif	
Biopsie	14 (38.9%)
Cytoponction	1 (2.8%)
Examen extemporané	7 (19.4%)
Examen anapath définitif	14 (38.9%)
Modalités du diagnostic initial	
Biopsie	15 (42.9%)
Cytoponction	10 (28.6%)
Examen extemporané	5 (14.3%)
Examen anapath définitif	5 (14.3%)
Donnée manquante	1
Erreur de diagnostic initial	
Non	27 (77.1%)
Oui	8 (22.9%)
Donnée manquante	1

3.3. Traitements

Trente-et-un patients ont eu une chirurgie d'exérèse tumorale toujours en intention curative. Parmi eux, un cas correspondait à une reprise pour marges en zone tumorale dans une première chirurgie effectuée dans un autre centre. La chirurgie a été désignée comme totale dans 48% des cas, élargie dans 32% et partielle dans 19%. Les chirurgies partielles correspondaient à des cas de diagnostic de CME et donc de malignité découverts seulement à l'examen anatomopathologique définitif ou dont l'examen extemporané était en faveur d'une lésion bénigne. Une décision en concertation pluridisciplinaire a préconisé une surveillance dans ces cas tous réévalués avec marges satisfaisantes. Dix-sept patients ont bénéficié d'un curage cervical ganglionnaire : 14 dans le même temps, un seul dans un deuxième temps et les 2 cas sans primitif retrouvé. Trois des 14 patients étaient N0 clinique.

Parmi les 3 non opérés, un patient a refusé tout traitement, un patient métastatique d'emblée a fait l'objet d'une chimiothérapie et le dernier d'une radiothérapie exclusive. Un traitement adjuvant par radiothérapie a été réalisé dans 17 cas dont 11 sur les lits tumoral et ganglionnaire et 5 uniquement sur le lit tumoral, tous sans interruption de traitement. La radiothérapie a été chimiopotentialisée dans 3 cas (cisplatine, cisplatine et 5FU, cetuximab) pour rupture capsulaire ganglionnaire.

3.4. Résultats anatomopathologiques

Sur les 31 patients traités chirurgicalement au niveau de la tumeur, 19 avaient bénéficié d'une résection en marges saines (R0) et 10 en marges microscopiquement insuffisantes ou envahies (R1). Les données sur la taille tumorale étaient disponibles pour 20 d'entre eux avec une médiane de 19 millimètres dans une fourchette comprise entre 9 et 45 mm. Étaient précisés la présence d'embolies vasculaires dans 8% des cas, d'infiltration périnerveuse dans 14% et de rupture capsulaire ganglionnaire dans 19%.

Les 36 échantillons de CME ont pu être gradés. La moitié correspondait à des CME de bas grade (n = 18), 42 % étaient des CME de haut grade (n = 15) et les 3 cas restants de grade intermédiaire. Dans les hauts grades, les critères de la classification les plus souvent retrouvés étaient par ordre de fréquence une composante kystique inférieure à 25%, la présence de plus de 4 mitoses pour 10 champs au fort grossissement et la présence de nécrose.

3.5. Evènements carcinologiques et survie

La durée de suivi médiane est de 101 mois avec un intervalle de confiance à 95% de 55 à 116 mois.

Onze patients (33%) sont décédés : 7 liés à une évolution de la maladie, deux du à une complication de traitement, un lié à un second cancer (carcinome épidermoïde bronchique) et le dernier de cause inconnue. Parmi les décès liés à la maladie, un patient était métastatique d'emblée, un n'avait pas bénéficié d'un traitement par refus du patient, 2 ont développé une récurrence locorégionale dont un avec des métastases à distance, 2 sont décédés d'une récurrence ganglionnaire accompagné de métastases à distance et 2 ont développé des métastases à distance seules. Parmi les patients vivants aux dernières nouvelles, un seul était évolutif localement.

Le taux de rechute locale est de 14%, celui de rechute ganglionnaire est de 11%. Le taux de rechute métastatique est lui de 17%.

La survie globale (OS) à 5 ans est de 76% et la survie sans maladie (DFS) à 5 ans de 67% (Fig. 14 et 15).

Figure 14 : Taux de survie globale (Overall Survival) de tous les patients de la cohorte.

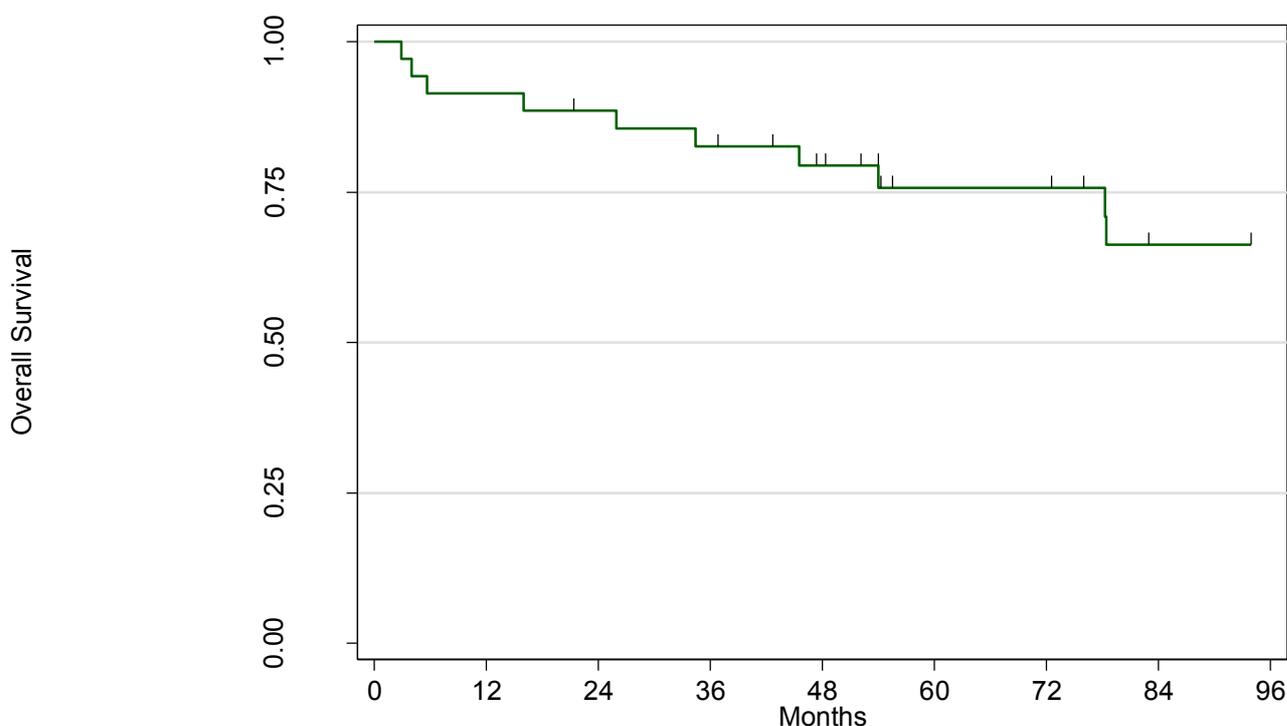
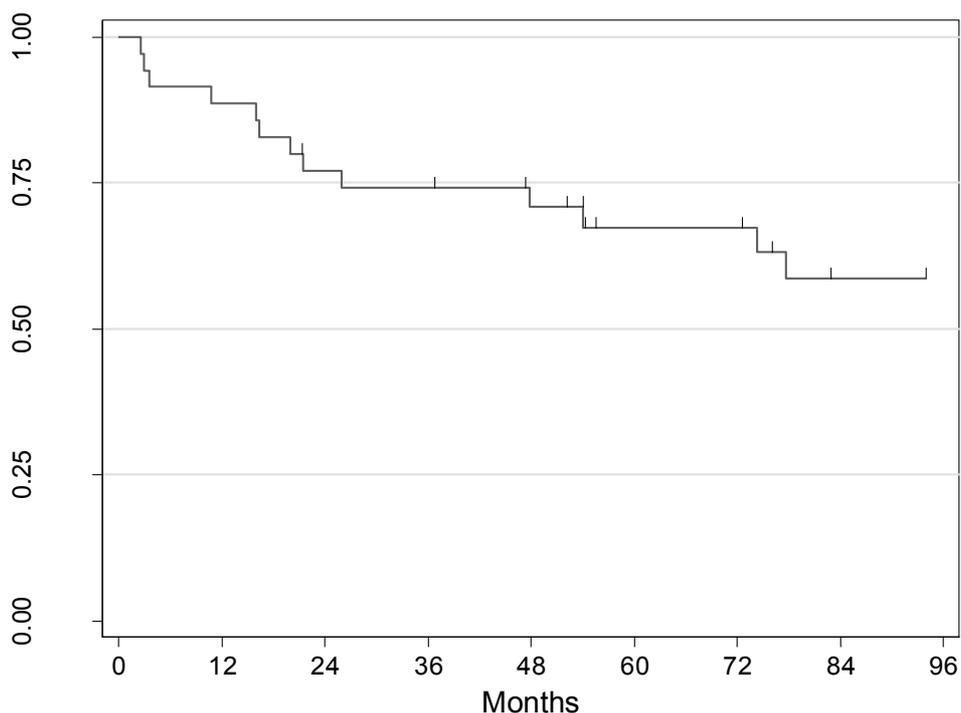


Figure 15 : Taux de survie sans maladie (Disease free Survival) de tous les patients de la cohorte.



3.6. Facteurs pronostiques de la survie

Nous avons testé en analyse univariée les facteurs suivants: le sexe, la localisation tumorale, le stade de la maladie et le grade histologique. Pour la survie sans maladie, un stade élevé de la maladie (III et IV) et le grade histologique sont des facteurs de risque en analyses uni et multivariée (respectivement $p = 0,0301$ et $p = 0,0013$). Pour la survie globale, seul le haut grade histologique est ressorti comme facteur de risque et le reste en analyse multivariée ($p = 0,0187$).

3.7. Détection de MECT1-MAML2

Les statuts MECT1-MAML2 de tous les échantillons n'ont pas pu être déterminés. Trois FISH n'ont pas été réalisées par manque de matériel histologique, cinq échecs techniques ont été constatés et enfin cinq cas n'ont pas pu être réalisés à temps car ils demandaient du matériel spécifique. Ainsi, parmi les 36 cas de CME, la FISH a été concluante pour 23 échantillons. La fusion a été mise en évidence dans 10 cas soit un taux de 43%. Il y avait donc 13 échantillons négatifs pour la fusion. Tous les contrôles sur tissu sain de GS étaient négatifs pour la fusion.

3.8. Association du statut MECT1-MAML2 et des caractéristiques cliniques des patients

Le tableau en **annexe 5** montre la corrélation du statut MECT1-MAML2 avec les caractéristiques cliniques des patients atteints de CME.

Une prédominance masculine parmi les patients FISH-négatifs a été notée de manière significative ($p=0,0393$). L'âge médian des patients FISH-négatifs est légèrement plus élevé (68 contre 65 ans). Certaines tendances sont révélées comme un stade de la maladie ainsi qu'une taille tumorale moins élevés chez les patients FISH-positifs. Les tumeurs des GSA étaient le plus souvent négatives pour MECT1-MAML2 mais de façon non significative.

3.9. Corrélation entre le statut MECT1-MAML2 et le grade histologique

Nous avons cherché une corrélation entre le statut MECT1-MAML2 et le grade histologique et avons constaté une association statistiquement significative entre la présence de la translocation et les CME de bas grade ($p = 0,001$) (**tableau 6**).

Tableau 6: Corrélation du grade histologique et du statut MECT1-MAML2.

Grades	Négatifs (%)	positifs (%)	$p = 0.0010$
Bas	3 (23.1)	9 (90)	
Intermédiaire	1 (7.7)	1 (10)	
Haut	9 (69.2)	0 (0)	

3.10. Influence du statut MECT1-MAML2 sur la survie globale et la survie sans maladie

Nous n'avons pas pu démontrer de manière statistiquement significative une influence du statut MECT1-MAML2 sur la survie globale ou sur la survie sans maladie. L'insuffisance d'effectif ainsi que l'insuffisance d'évènements en sont les causes. Nous avons cependant constaté que les patients FISH-positifs tendaient vers une meilleure survie globale et sans maladie comme le montrent les graphiques suivants (**Fig. 16 et 17**).

En ce qui concerne les évènements carcinologiques survenus chez les 13 patients négatifs pour la fusion, un patient était métastatique mais toujours vivant aux dernières nouvelles. Un patient a développé une récurrence locale et ganglionnaire, un second une

récidive ganglionnaire et à distance et enfin un troisième a présenté les trois types de récidives. Ces 3 patients sont décédés des suites de leur maladie. Un quatrième patient est décédé d'un carcinome bronchique. Parmi les patients positifs, 2 sont décédés, le premier des suites de la maladie et le second d'une hémorragie cataclysmique postopératoire.

Figure 16 : Taux de survie globale en fonction du statut MECT1-MAML2 (n = 23).

Données non statistiquement significatives.

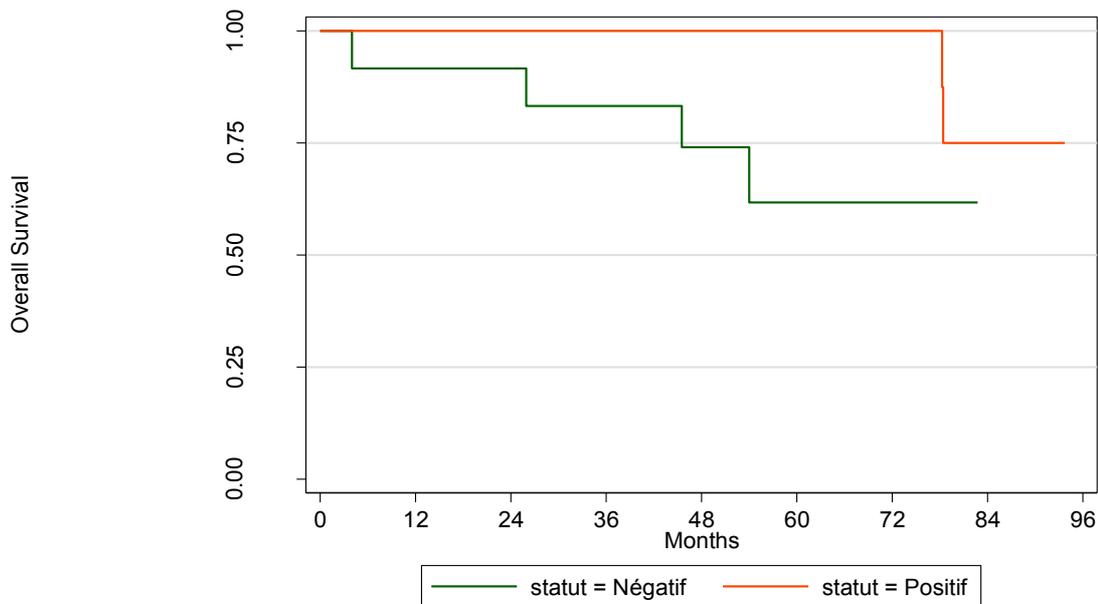
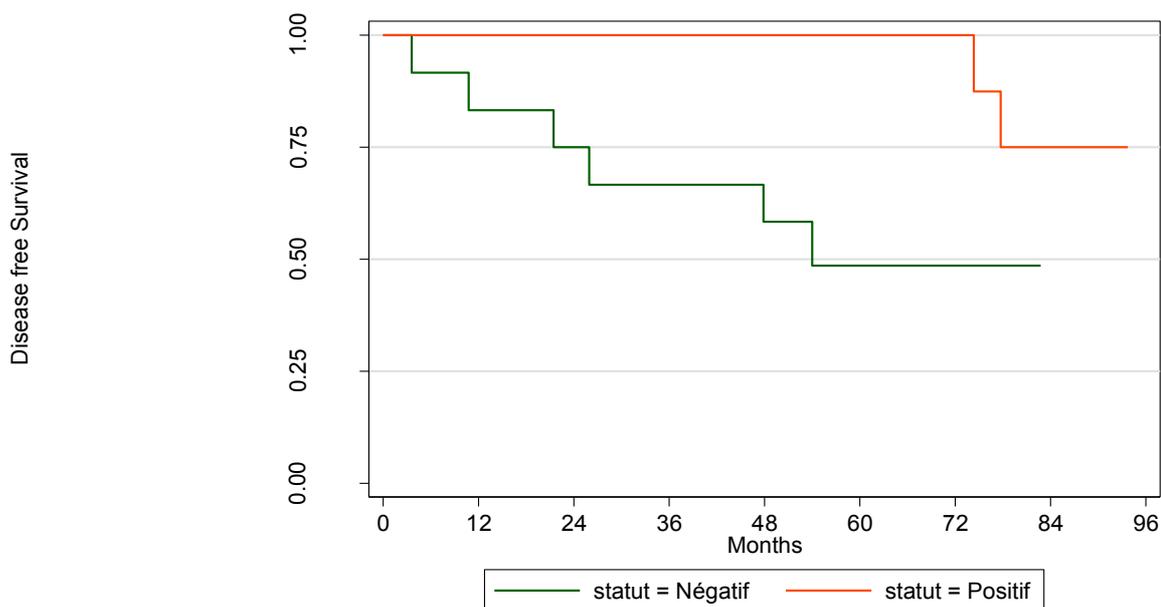


Figure 17 : taux de survie sans maladie en fonction du statut MECT1-MAML2 (n = 23).

Données non statistiquement significatives.



4. Discussion

Nous avons analysé la signification du transcrite de fusion MECT1-MAML2 dans une population de patients atteints de CME des GS de la tête et du cou. A notre connaissance, il s'agit de la première étude française sur ce sujet.

Nous avons confirmé que la technique FISH est une technique utilisable en routine. Il existe des échecs techniques dus à l'ancienneté des échantillons ou un mode de conservation non compatible avec la réalisation de la FISH. Cependant, ces inconvénients sont rares sur du matériel histologique frais (cytoponction ou tissus congelés) et ne devraient quasiment pas interférer en étude prospective.

La translocation MECT1-MAML2 peut être considérée comme hautement spécifique pour le CME. Son implication dans la tumeur de Warthin est certes controversée mais elle suggérerait surtout un lien moléculaire entre ces deux entités histologiques. De plus, très peu de cas ont été rapportés par rapport au nombre de CME positifs pour la fusion. Ceci devrait être confirmé par des études de plus grandes séries.

Nous avons montré précédemment l'importance pour le chirurgien d'obtenir un diagnostic lors du bilan pré thérapeutique. La prévalence relativement importante de la fusion dans le CME suggère une utilité de cette dernière pour le diagnostic préopératoire des cas difficiles de CME. Dans notre série, 23% des cas présentaient un diagnostic initial erroné. La FISH serait très utile pour détecter la fusion sur le matériel de cytoponction dans ces cas où le diagnostic est incertain ou même pour confirmation. Elle n'aurait de valeur diagnostique que positive. La seule étude prospective effectuée sur 3 ans a été publiée par l'équipe de Chiosea et lui a permis de conclure que la FISH était une aide pour le diagnostic préopératoire des CME [113].

Dans notre étude, le taux de CME positifs à la fusion était de 43% sur les 23 cas qui ont pu être analysés ce qui est légèrement inférieur aux taux retrouvés dans la littérature. Cette différence peut être expliquée par le fait que la détection de la fusion ait été effectuée à partir de tissus inclus en bloc de paraffine, la sensibilité serait ainsi moins bonne. De plus, des cas n'ont pu être analysés par échec technique ce qui crée un biais de sélection et l'effectif de notre série est faible.

Les mécanismes moléculaires expliquant l'activité de transformation de MECT1-MAML2 sont complexes et font l'objet d'investigations en cours. Cependant certaines voies ont été identifiées comme décrites précédemment [97, 104].

L'intérêt pronostic de la présence ou l'absence de MECT1-MAML2 est principalement de permettre le reclassement des CME de grades intermédiaires en bas ou haut grade. Ils posent en effet le problème d'un comportement clinique difficilement prévisible et donc d'une hésitation dans la stratégie thérapeutique. Ces CME de grade intermédiaire sont actuellement « sous-traiter » ou « sur-traiter ». MECT1-MAML2 pourraient apporter donc l'avantage d'une dichotomie pour classer les CME. Des études prospectives portées particulièrement sur cette classe sont nécessaires.

Dans notre étude, le faible effectif de CME de grade intermédiaire ne nous a pas permis d'analyser précisément ces CME mais nous avons remarqué que les formes cliniques indolentes étaient plus fréquemment positives à la fusion. De plus nous avons retrouvé une corrélation statistiquement significative entre la présence de MECT1-MAML2 et un bas grade histologique. Ces cas étaient également associés à une survie globale et une survie sans maladie plus longues même si nous n'avons pas pu le prouver statistiquement. A l'inverse, nous avons constaté que le groupe des patients atteints de CME négatifs pour la fusion présentait plus de récurrences notamment à distance et leurs taux de survie globale et sans récurrence étaient plus faibles sans significativité statistique. Ceci est expliqué par l'insuffisance d'effectifs et d'événements. La présence de la fusion semble donc être un facteur de bon pronostic.

Les répercussions sur la stratégie thérapeutique que cette constatation peut avoir seraient importantes surtout si le statut est connu dès le bilan pré-thérapeutique. Par exemple, une tumeur fusion-négative même réséquée avec de bonnes marges pourrait impliquer d'effectuer systématiquement un curage ganglionnaire dans le même temps opératoire et serait candidate à une radiothérapie postopératoire. A l'inverse, une tumeur positive sans signe d'agressivité ne nécessiterait pas de traitement ganglionnaire. Ces spéculations ne devraient être envisagées que lorsque MECT1-MAML2 sera qualifié de facteur pronostic au même titre que le stade de la maladie et le grade histologique et pourrait donc être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Cependant, la présence de la translocation ne peut être corrélée de façon formelle avec le grade histologique interdisant la conception d'un système de classification moléculaire en raison du faible niveau de preuve des études rétrospectives.

Ainsi, afin d'appuyer cette hypothèse, nous proposons une revue systématique de la littérature colligeant toutes les études concernant le pronostic des CME en rapport avec la translocation MECT1-MAML2.

REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

1. Question

Cette revue a pour objectif principal de rassembler les observations et constatations de toutes les études existantes ayant voulu répondre à la question suivante : la présence ou l'absence de la translocation MECT1-MAML2 dans les CME des GS de la tête et du cou peut-elle potentiellement être considérée comme facteur pronostique de la maladie ?

2. Méthodologie

2.1. Stratégie de recherche

La revue systématique a été élaborée en 2013 en utilisant une approche méthodologique adaptée aux critères de la Collaboration Cochrane et aux directives PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) [126, 127]. Le problème majeur rencontré est en effet que ces directives sont focalisées sur les revues systématiques d'essais contrôlés randomisés et sur l'aspect thérapeutique et sont difficilement applicables sur des études rétrospectives de cohorte.

Nous avons donc cherché à identifier toutes les études disponibles comme un des objectifs de répondre à la question posée.

Nous avons débuté la recherche par Medline et avons identifié les termes de recherche adéquats à cette base de données (*Medical Subject Headings*). Ainsi, les termes « *Carcinoma, Mucoepidermoid* », « *MECT1-MAML2 fusion protein, human* », et « *MAML2 protein, human* » ont été sélectionnés et l'équation de recherche était celle-ci : « *Carcinoma, Mucoepidermoid* » AND « *MAML2* ». MECT1 ayant plusieurs appellations, des études risquaient d'être écartées. Afin d'affiner la recherche, nous avons intégré à l'équation les termes « *Salivary glands* » et « *Prognosis* » mais en comparant les différents résultats, nous avons constaté qu'en ajoutant ces termes, la recherche devenait trop restreinte.

Suivant la même méthodologie, nous avons complété notre revue avec les bases de données suivantes: Scirus (moteur de recherche intégrant les bases Medline, Wiley Online Library, Springer, ScienceDirect, BioMed Central, nature publishing group, LexisNexis),

Refdoc, OVID, Biosis Previews, Cancerlit, Cochrane trial registers, Embase, Dissertation abstracts, Central, Web of knowledge, Cinahl, Plos Medicine.

En ce qui concerne la littérature grise, nous avons recherché des données non publiées dans les bases de données regroupant les thèses (SUDOC), communications orales de congrès, rapports techniques non répertoriés, posters (Pascal, New York Academy of Medicine Grey Literature, Open Grey).

Pour toutes ces bases de données, les termes « MAML2 » et « *mucoepidermoid carcinoma* » ont été employés.

La revue a été effectuée sans définition d'une période de temps et seules les études publiées en français, anglais et allemand ont été sélectionnées.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les références de toutes les publications obtenues au terme de cette recherche ont été examinées sur la base du titre et de l'abstract. Ont été incluses les études dans lesquelles l'un des objectifs était de rechercher une corrélation entre la présence de la translocation MECT1-MAML2 et le pronostic des CME des GS de la tête et du cou en utilisant comme critères de jugement le grade histologique du CME selon la classification de l'AFIP ou celle modifiée par Brandwein, le stade de la maladie, la survenue d'évènements carcinologiques, la survie globale ou la survie sans maladie et comme critère principal, la présence ou non de la translocation quelque soit la technique de recherche. Nous n'avons pas instauré de limitation d'âge dans la population ni dans le temps.

Les études impliquant une autre histologie que le CME, une autre altération génétique, une autre localisation que les GS de la tête et du cou ou ne cherchant pas à établir un parallèle entre la translocation et le pronostic des CME ont été exclues, de même que les études chez l'animal, les articles de revue générale, les cas cliniques, les commentaires et les éditoriaux.

2.3. Extraction et analyse des données

Les données de chaque publication retenue ont été extraites dans un tableur Excel. Ont été identifiés et répertoriés le nom du premier auteur, l'année de publication, le schéma d'étude, la taille de la cohorte de CME étudiés, ses caractéristiques cliniques (âge, sexe, sites du primitif), les évènements carcinologiques, la prévalence de la translocation dans la

population étudiée, la technique de détection et le type de tissu, la prévalence par grade histologique (avec la classification utilisée) et par stade de la maladie, la corrélation de la présence de la translocation à la survie (globale et/ou sans maladie) et les données statistiques précisées. Ces données n'étaient pas toutes disponibles dans les études sélectionnées et trop peu d'entre elles fournissaient suffisamment de données brutes pour permettre le calcul informatique d'une statistique récapitulative.

2.4. Limites de la revue

Toutes les études retrouvées sont des études de cohorte rétrospective à des fins pronostiques à l'exception d'une seule étude. Elles sont donc de faible niveau de preuve et comportent plusieurs limites. D'abord, seules les associations positives ont tendance à être rapportées ce qui a pour conséquence un biais important de publication. Ensuite, ces études étant rétrospectives, des erreurs méthodologiques sont plus fréquentes que dans les études prospectives où l'hypothèse principale initie les recherches. La rareté de la pathologie représente également une limite par le peu d'inclusions. L'hétérogénéité importante des populations étudiées que ce soit par l'âge, le traitement reçu ou la durée du suivi impose encore plus de biais et d'erreurs d'interprétation des résultats. Les difficultés techniques rencontrées dans la recherche de la translocation sur des matériels histologiques dénaturés par le temps éliminent plusieurs cas et créent un biais de sélection. En dépit de toutes ces contraintes dont nous avons conscience, nous espérons que cette revue pourra donner des éléments méthodologiques aidant à l'élaboration d'études ultérieures qui permettront de confirmer ou infirmer cette hypothèse de manière scientifiquement valide.

3. Résultats

3.1. Etudes incluses

La stratégie de recherche a identifié 362 publications et après élimination des doubles, 180 références ont été étudiées premièrement sur la base du titre et de l'abstract. Pour 29 références, le rapport complet a été récupéré. Après lecture des rapports, 17 ont été incluses dans la revue [99, 107, 108, 112-117, 125, 128-134]. Le **tableau 7** explique le procédé d'exclusion des études à partir de la recherche. Aucune donnée non publiée en rapport avec la thématique de la revue n'a été retenue.

Toutes ces études sont rétrospectives à l'exception d'une seule mais cette dernière s'est focalisée sur le potentiel diagnostique de la fusion et non sur le pronostic [113]. Cependant un parallèle avec le grade histologique ayant été réalisé, elle a été retenue.

La technique de détection était la RT-PCR et/ou la FISH sur des tissus congelés ou inclus en blocs de paraffine. Les caractéristiques des populations étaient souvent hétérogènes au sein d'une même étude et entre les études. Les durées de suivi, quand elles étaient spécifiées, étaient également variables.

Tableau 7: Sélection des études pour inclusion dans la revue.

Identification de 362 titres	
	Ecartement de 182 doubles
Analyse des 180 titres	
	<u>Exclusion de 130 titres :</u> Autre histologie que le CME Autre altération génétique Autre localisation que les GS Etudes chez l'animal Commentaires/éditoriaux Cas cliniques
Evaluation de 50 abstracts	
	<u>Exclusion de 21 abstracts :</u> Aucun critère retrouvé Etude sur la fonction du gène Etude technique/brevets Revue de la littérature/états des lieux
Analyse de 29 rapports complets	
	<u>Exclusion de 12 rapports :</u> Etudes ayant utilisé la même cohorte de patient qu'une étude précédente Aucune corrélation retrouvée
17 études retenues pour les analyses quantitatives et qualitatives	

3.2. Comparaison des caractéristiques cliniques des patients positifs et négatifs à la translocation

Les données cliniques des patients positifs et négatifs à la translocation n'étaient pas disponibles dans toutes les études. Quatre d'entre elles ne permettaient pas d'établir une comparaison entre les deux groupes de patients, n'ayant pas séparé les données [114, 116, 125, 133]. Elles sont résumées dans le tableau en **annexe 6**.

Sur les données disponibles, la moyenne d'âge des patients atteints des CME testés était entre la cinquantaine et la soixantaine et celles des patients positifs est légèrement inférieure à celle des négatifs (54,6 ans contre 58,3 ans). Dans certaines études comme celles de Jee et al ou de Miyabe et al, la différence est importante et statistiquement significative [128, 134].

En ce qui concerne le sexe, 62% des translocations-positifs étaient des femmes et 65 % des femmes atteintes des CME testés étaient translocation-positives contre 46% des hommes. Les femmes représentaient 43% des patients négatifs.

Le site primitif des tumeurs positives concernait plus fréquemment les GS principales avec une nette prédominance parotidienne. Seuls trois CME positifs de la glande submandibulaire ont été répertoriés (dans la limite des données disponibles). Les GS principales représentaient 62% des tumeurs positives et 49% des négatives.

Lorsque cela était précisé, tous les patients avaient été traités par chirurgie d'exérèse dans une intention curative. Les renseignements sur les éventuels curages ganglionnaires, radiothérapie et/ou chimiothérapie postopératoires n'ont été rapportés que dans trop peu de cas. Il n'a donc pas été possible de les exploiter. De même, la taille tumorale n'était pas souvent précisée et seules quelques moyennes sont disponibles et notées dans le tableau en **annexe 6**.

3.3. Prévalence de la translocation par stade de la maladie

Dans le **tableau 8**, sont répertoriées les études ayant établi la prévalence de la translocation par stade de la maladie au moment du diagnostic, de la classification de l'AJCC. La corrélation de la présence de la translocation avec les stades I et II, donc peu avancés, était significative pour trois d'entre elles [112, 116, 128]. Ainsi, 56,5% des tumeurs de stades I et II étaient positives à la translocation contre 36% des stades III et IV. Il est à noter que les maladies localisées étaient deux fois plus nombreuses que les maladies à un stade avancé sur

l'ensemble des cohortes. Seulement 21% des translocation-positifs avaient été diagnostiqués à un stade III ou IV. Cependant parmi les 145 patients translocation-négatifs, 47 % avaient une maladie de stade III ou IV.

Tableau 8 : Prévalence de la translocation par stade de la maladie.

Études	Nbre de positifs sur total des CME testés	Stades I et II	Stades III et IV	Corrélation statistique
Okabe 2006	27/71 (38%)	24/50 (48%)	3/21 (14%)	p=0,0082
Tirado 2007	18/22 (81%)	8/8 (100%)	10/14 (71%)	p=0,3
Miyabe 2009	34/101 (34%)	31/71 (44%)	3/30 (10%)	p= 0,0011
Verdorfer 2009	11/18 (61%)	8/10 (80%)	3/8 (38%)	ND
Seethala 2010	29/48 (60%)	20/26 (77%)	7/15 (47%)	p=0,049
Schwarz 2011	25/40 (63%)	18/28 (64%)	6/12 (50%)	NS
Chiosea 2012	41/55 (75%)	25/30 (83%)	7/8 (88%)	ND
Total	185/355 (52%)	126/223(56,5%)	39/107 (36%)	

ND = non déterminé, NS = non significatif.

3.4. Prévalence de la translocation par grade histologique

Les résultats de la prévalence de la translocation MECT1-MAML2 sont détaillés dans le tableau en **annexe 7**. Les cohortes varient de 3 à 101 patients et un total de 767 CME a été testé pour la translocation soit par FISH, soit par RT-PCR, soit les deux. Quatre cent trois s'étaient révélés positifs soit une prévalence tout grade confondu de 53%. Quatre équipes ont choisi d'utiliser une autre classification que celle de l'AFIP [99, 107, 113, 116]. Parmi les 705 CME gradés, 50% étaient de bas grade, 20% de grade intermédiaire et 30% de haut grade. Les tumeurs de bas grade étaient positives à la translocation dans 66% des cas et les grades intermédiaires dans 61% des cas. Pour les CME de haut grade, 31% étaient positifs. L'association de la présence de la translocation avec une tumeur de bas grade était statistiquement significative dans 6 études [112, 114-116, 128, 129], mais dans toutes, la prévalence des positifs était supérieure dans les bas grades et grades intermédiaires.

3.5. Corrélation entre la présence ou l'absence de la translocation et la survenue d'évènements carcinologiques et/ou la survie.

En ce qui concerne la survenue d'évènements carcinologiques et/ou de la survie globale chez les patients fusion-positifs et fusion-négatifs, les données relevées ne sont pas

homogènes, les critères utilisés étant souvent différents. La durée de suivi est rarement indiquée. De plus, la plupart d'entre elles se sont contentées de la corrélation entre le grade histologique et la présence de la translocation pour caractériser le potentiel pronostique de MECT1-MAML2.

Behboudi et al ont retrouvé une différence statistiquement significative entre la survie médiane liée à la maladie des patients fusion-positifs et des fusion-négatifs (> 10ans vs 1,6 ans ; $p=0,0012$). Douze patients positifs sur 15 étaient encore en vie et sans maladie évidente, seuls 3 avaient développé une récurrence. Les patients négatifs comptaient parmi eux 11 décès liés à la maladie dont 6 avaient développé une récurrence locorégionale et 11 des métastases [108].

Pour Okabe et al, aucun des patients positifs n'est décédé de la maladie et l'absence de la translocation s'était révélée comme facteur de risque significatif en analyse univariée pour les survies globale et sans maladie (respectivement $p=0,028$ et $p=0,0002$). En analyse multivariée, elle restait un facteur indépendant pour une survie globale défavorable ($p=0,0049$) [112].

Tirado et al ont montré que les patients négatifs étaient plus enclins à développer des métastases à distance que les positifs ($p=0,005$) [117].

Pour Miyabe et al, l'absence de la translocation était un facteur indépendant pour la survie globale en analyse multivariée ($p=0,016$) mais non pour la survie sans maladie [128].

Verdorfer et al retrouvaient une survie globale moyenne de 6,36 ans pour les 11 patients positifs contre 5,43 ans pour les 7 négatifs. Les patients négatifs étaient 71% à présenter des métastases régionales contre 18% des positifs [130].

Dans la cohorte d'Anzick et al, 6 patients fusion-négatifs sur 7 (86%) avaient développé des métastases à distance au cours du suivi et sont décédés des suites de la maladie contre 3 patients positifs sur 11 (27%). Les 8 patients fusion-positifs restants ne présentaient de récurrence aux dernières nouvelles [131].

Seethala et al trouvaient que la présence de MECT1-MAML2 était un facteur de bon pronostic significatif en analyse univariée pour la survie spécifique à la maladie ($p=0,027$) avec à 5 ans, 87% pour les positifs et 56% pour les négatifs. Ce n'était pas significatif pour la survie sans maladie mais elle était de 75% à 5 ans pour les positifs contre 45% pour les négatifs ($p=0,14$). Dans le sous-groupe des hauts grades, ils notaient une survie spécifique à la maladie à 5 ans de 65% pour les positifs à la fusion contre 28% pour les négatifs ($p=0,096$) [116].

Dans l'étude de Schwarz et al, la présence de la translocation était associée à une meilleure survie globale ($p=0,098$) [115].

Les patients de la cohorte de Nakano et al avec des tumeurs fusion-positives tendaient vers un meilleur pronostic que les négatifs même si cette tendance n'atteignait pas un niveau de significativité statistique ($p=0,2429$) [133].

4. Discussion

Cette revue de la littérature sur le potentiel pronostique de MECT1-MAML2 dans les CME des GS de la tête et du cou a permis de rassembler plusieurs constatations sur cette entité en accord avec les résultats de notre étude. Ainsi la présence de MECT1-MAML2 dans une tumeur semble être associée à des facteurs reconnus comme étant de bon pronostic :

- La translocation serait plus fréquente chez les femmes,
- Les patients positifs seraient plus jeunes,
- Elle serait plus fréquente dans les GS principales, principalement la glande parotide,
- Elle serait retrouvée de façon plus importante dans les stades peu avancés,
- Elle serait deux fois plus fréquente dans les bas grades et grades intermédiaires que dans les hauts grades,
- Elle serait associée à un meilleur taux de survie globale et à un moindre risque de survenue de métastases à distance.

Les CME négatifs à MECT1-MAML2 représentent un sous-groupe dont les caractéristiques sont opposées à celles des positifs :

- Les patients sont plus fréquemment de sexe masculin,
- L'âge au diagnostic dépasse le plus souvent la soixantaine
- Les CME des GSA sont majoritairement translocation-négatifs,
- Les maladies de stade avancé (III et IV) sont le plus souvent translocation-négatives,
- Les CME négatifs évoluent moins favorablement avec notamment un taux de survenue de métastases supérieur.

La prévalence de la translocation dans le groupe de CME testés tous grades confondus était dans cette revue d'environ 53 %, ce qui est plus élevé que dans notre étude (43%). Nous pouvons donc imaginer que rechercher MECT1-MAML2 dans les cas de diagnostics difficiles évoquant un CME mais sans certitude serait un renfort dans le bilan pré-thérapeutique comme

dans les relectures anatomopathologiques de tumeurs dont le diagnostic histologique initial est remis en cause. Sa valeur prédictive positive élevée fait que sa présence signerait l'existence d'un CME tandis que son absence n'écarterait pas pour autant le diagnostic de CME.

Si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux CME de grade intermédiaire dont le comportement clinique sera plus difficilement prévisible, nous pouvons penser que la translocation serait là d'une certaine aide pronostique. Dans cette revue, ces CME représentaient 20% de tous les CME et la prévalence de MECT1-MAML2 dans ce groupe était de 61% ce qui est équivalent à la prévalence du groupe des CME de bas grade (66%).

Si les CME positifs à la translocation paraissent de bon pronostic et représentent un groupe bien distinct de tumeurs, un nombre de cas non négligeable évolue péjorativement (2 sur 10 dans notre étude) et certains ont voulu comprendre pourquoi. La réponse semble se cacher dans le génome des CME. La translocation est en effet souvent la seule altération mais pas dans tous les cas. Y-a-t-il une relation entre le type et le nombre d'altérations géniques et le comportement tumoral ? Anzick et al ont séquencé le génome de CME dont le statut MECT1-MAML2 et le pronostic étaient connus. Dans les 5 cas de tumeurs positives à la translocation avec une évolution péjorative, ils ont identifié des délétions et/ou une hyperméthylation dans le gène CDKN2A, absentes dans les 9 autres cas positifs d'évolution favorable. Ces altérations géniques étaient déjà connues comme étant un évènement précoce dans la tumorigenèse dans d'autres types de carcinomes tels que les carcinomes épidermoïdes [131].

Nous pouvons donc penser que le statut MECT1-MAML2 seul ne suffirait pas toujours à prédire le comportement de tous les CME. Si le génome de celui-ci est instable en comprenant d'autres altérations géniques, le processus oncogénétique serait probablement différent. Mais s'il s'agit de la seule altération génique, nous pouvons croire que les CME porteurs de la translocation évolueraient favorablement et de façon indolente. Il serait donc nécessaire d'étudier les génomes des tumeurs cliniquement avancées au diagnostic et/ou présentant des critères d'agressivité anatomopathologiques positifs pour la fusion. Cela permettrait « d'ajuster » le pronostic de ces cas particuliers.

Ainsi découlent des résultats de notre étude et de cette revue de la littérature des hypothèses qu'il sera nécessaire d'affirmer ou d'infirmer par des études prospectives de plus grande ampleur pour atteindre un niveau de preuve satisfaisant.

PERSPECTIVES

Les recommandations actuelles ne préconisent pas l'utilisation de marqueurs tumoraux dans la prise en charge des cancers des GS. Seuls le stade de la maladie et le grade histologique influencent la stratégie thérapeutique. Nous pouvons imaginer que MECT1-MAML2 pourra aider à la décision thérapeutique si sa puissance pronostique est prouvée par des études prospectives sur plus grandes cohortes.

Nous proposons des situations cliniques et histologiques dans la pathologie tumorale des GS de la tête et du cou dans lesquelles un bénéfice potentiel de la recherche de MECT1-MAML2 est attendu en préopératoire.

En préopératoire, la présence de la translocation pourrait aider au diagnostic dans plusieurs cas :

- Les CME de bas grade et les quelques CME de haut grade fusion positifs parfois confondus avec respectivement des tumeurs bénignes et des carcinomes non mucoépidermoïdes de haut grade
- Les CME dits non classiques cités précédemment et dont la forme histologique conduit à d'autres diagnostics différentiels
- L'absence d'architecture histologique comme dans le matériel de cytoponction tissulaire et kystique ou de biopsies peu volumineuses rendant le diagnostic difficile
- Dans le cas d'adénopathies ou métastases à distance sans primitif retrouvé et où le diagnostic de CME est évoqué
- Dans le cas de CME de bas grade avec une présentation clinique au diagnostic d'une maladie avancée.

Elle serait d'un intérêt pronostique et thérapeutique avec éventuellement une influence du statut avant la prise en charge chirurgicale sur l'étendue de la résection, la décision de réaliser ou non un curage ganglionnaire et la décision d'une radiothérapie postopératoire.

Elle serait un renfort à l'examen anatomopathologique définitif ou à la relecture d'anciennes lésions, s'il n'y a pas eu de prélèvement en préopératoire ou si l'examen extemporané n'a pu statuer avec certitude pour un diagnostic. MECT1-MAML2 permettrait également de confirmer d'anciens diagnostics de CME aux évolutions inattendues telles que l'apparition de métastases plusieurs années après le diagnostic d'un CME de bas grade.

Les CME sont génétiquement hétérogènes et à l'instar de pathologies malignes hématologiques et de leurs altérations cytogénétiques, la fusion MECT1-MAML2 pourrait définir une entité de CME aux caractéristiques cliniques et pathologiques propres et évoluant différemment des CME négatifs pour la fusion. L'importance de cette découverte consiste en

son implication thérapeutique future. Komiya a prouvé lors de ses recherches que l'expression de MECT1-MAML2 devait être soutenue pour que la croissance tumorale ait lieu [105]. Ainsi, si l'on trouve le moyen de bloquer la transcription du gène de fusion, la croissance tumorale peut être arrêtée. Ces découvertes sur la fonction de ce gène de fusion et les différents mécanismes qu'il met en jeu en font une cible potentielle pour une thérapie.

Cette thérapie ciblée en association avec la chirurgie d'exérèse permettrait un meilleur contrôle de la maladie notamment pour les cas fusion-positifs d'évolution péjorative.

La grande majorité des CME est traitée par exérèse chirurgicale suivie ou non d'une radiothérapie. La plupart de ces CME sera de bon pronostic mais pour une proportion significative de ces patients, les suites seront marquées par récurrences plus ou moins tardives par rapport au traitement initial. Pour ces patients et ceux présentant une maladie de haut grade et/ou à un stade avancé, le traitement est problématique et beaucoup d'entre eux décèdent des suites de la maladie. Ainsi, le fait de retrouver la translocation dans une proportion non négligeable de ces cas doit être considéré comme une opportunité de traitement si un jour une thérapie ciblée est découverte.

L'équipe de Griffin a déposé en septembre 2012 un brevet concernant un traitement systémique des CME composé d'imidazoquinolines qui seraient capables d'inhiber la prolifération des cellules de CME. Il propose également l'association de ces molécules avec un inhibiteur de la phosphodiesterase 4B (PDE4B) appelé rolipram plus efficace dans les cellules positives à MECT1-MAML2 mais qui serait également actif dans les cellules négatives [135]. PDE4B est un gène de la famille des phosphodiesterases cycliques qui sont d'importants messagers secondaires régulant des réponses cellulaires aux signaux extracellulaires tels que les hormones et les neurotransmetteurs. PDE4B régule précisément la concentration des nucléotides cycliques en hydrolysant l'AMPc. Cette découverte fera probablement l'objet d'essais et représente la première étape vers une thérapie ciblée. Elle n'aurait pas été possible sans l'étude de cette translocation.

Nous avons mis en place depuis un an, en collaboration avec les cytologistes, anatomopathologistes et radiologues, une étude prospective visant à évaluer l'intérêt diagnostique et pronostique de la recherche de la translocation en routine. Le principe de cette étude est de rechercher par FISH MECT1-MAML2 dès que le diagnostic est évoqué sur matériel de cytoponction effectuée sous contrôle échographique et dont la contributivité est évaluée aussitôt par le cytologiste. Tous les cas sont ainsi répertoriés et les données cliniques des patients sont répertoriées dans une base de données. Nous proposons d'étendre cette étude à plusieurs centres français et pour ce faire une soumission au REFCOR est en cours afin d'en augmenter la puissance statistique et le nombre d'inclusions.

CONCLUSION

Nous avons montré par une étude monocentrique et rétrospective ainsi qu'une revue systématique de la littérature que la translocation MECT1-MAML2 pouvait présenter un intérêt à la fois diagnostique et pronostique dans les carcinomes mucoépidermoïdes des glandes salivaires. MECT1-MAML2 est en effet hautement spécifique au carcinome mucoépidermoïde. Sa présence signe une évolution clinique favorable. Elle est également associée à un meilleur taux de survie globale. A l'inverse, son absence serait un facteur de mauvais pronostic.

Nous avons mis en place depuis un an une étude prospective visant à évaluer l'intérêt de la recherche par hybridation fluorescente *in situ* de cette translocation en routine, dès la ponction cytologique du bilan pré-thérapeutique. Le principe de cette étude, établie en collaboration avec les cytologistes, anatomopathologistes et radiologues, est de confirmer l'influence diagnostique et pronostique de MECT1-MAML2.

Cependant, la rareté de la maladie explique le peu de cas inclus en un an. Nous avons donc un projet d'étude multicentrique et national en cours de soumission au REFCOR (Réseau d'Expertise Français des Cancers ORL rares) permettant d'optimiser le nombre d'inclusions et ainsi obtenir la puissance statistique nécessaire à cette étude.

A terme, le statut MECT1-MAML2 pourrait influencer la stratégie thérapeutique des carcinomes mucoépidermoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Devoize, L. and R. Dallel, *Salivation*, EMC, Editor. 2010, Elsevier Masson: Paris. p. 28-150.
2. Bath-Balogh, M., M.J. Fehrenbach, and P. Thomas, *Illustrated dental embryology, histology, and anatomy*. 1997, Philadelphia: Saunders. p. 149-54.
3. Larsen, W., *Embryologie humaine*. 2003, Bruxelles: De Boeck Université. p. 378.
4. Tucker, A.S., *Salivary gland development*. Semin Cell Dev Biol, 2007. **18**(2): p. 237-44.
5. Lüllmann-Rauch, R., *Histologie*. 2008, Bruxelles: De Boeck Supérieur. p. 363-366.
6. Clermont, Y., M. Lalli, and Z. Bencsath-Makkai. *Atlas d'histologie en microscopie optique*. cited; Available from: http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/HAintro_F.html, consulté en juillet 2013.
7. Rouvière, H., A. Delmas, and V. Delmas, *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle, Tome 1, Tête et cou*, Masson, Editor. 1997.
8. Martini, F., et al., *Human anatomy*. 6th edition ed. 2009, San Francisco: Prentice Hall.
9. Trost, O., et al., *Contribution de l'artère auriculaire postérieure à la vascularisation du nerf facial dans l'espace préstylien: étude anatomique et conséquences chirurgicales*. Morphologie, 2008. **92**(299): p. 171-175.
10. Dubreuil, C., J.-P. Haguenaer, and A. Morgon, *ORL pour le praticien*. 2ème ed. 2002: Masson.
11. Hafsa, C., et al., *Les glandes salivaires : quand et comment les explorer*. Journal de Radiologie, 2004. **85**(9): p. 1533.
12. Moulin, G. and A. Bonafé, *Imagerie ORL*. Journal de Radiologie, 2005. **86**(10): p. 1379.
13. Trappe, et al., *Exploration des glandes salivaires en 1990*. Annales de Radiologie, 1991. **34**(1-2): p.98-109.
14. Bourjat, P. and R. Beaujeux, *L'imagerie des glandes salivaires*. Revue d'imagerie médicale, 1994. **6**(7): p. 393-405.
15. Laudénbach, P., et al., *Protocole d'exploration en imagerie de la pathologie salivaire*. Journal de Radiologie, 1994. **75**(11): p. 585-596.
16. Bernier, P., P. Halimi, and J. Trotoux, *Imagerie des glandes salivaires*. Arnette, Paris, 1994. p. 393-417.
17. Casselman, J., B. Defoer, and B.J. De Bondt, *Diffusion : Les applications en imagerie tete et cou*. Journal de Radiologie, 2009. **90**(10): p. 1277.
18. Alamdari, et al., *Intérêt de la sialo-IRM dans l'exploration des pathologies canalaires des glandes salivaires*. Revue de Stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, 1999. **100**(4): p. 184-186.
19. Zeitoun, et al., *Sialographie par IRM : Expérience des hôpitaux de Tenon et Kremlin-Bicêtre*. Radiologie, 2001. **21**(1): p. 35-41.
20. Thorn, K., et al., *Place de l'imagerie dans l'exploration de la parotide et de l'espace parapharyngé*. Revue de laryngologie, d'otologie et de rhinologie, 1999. **120**(3): p.161-166.
21. Bensadoun, R.-J., O. Dassonville, and S. Rousmans, *2008 Update of Standards, Options: recommendations for management of patients with salivary gland malignant tumors (excluding lymphoma, sarcoma and melanoma)*. Bull Cancer, 2008. **95**(7): p. 735-49.
22. Halimi, P., M. Gardner, and F. Petit, *Tumors of the salivary glands*. Cancer Radiother, 2005. **9**(4): p. 251-60.
23. Baglin, A.C. and M. Wassef, *Cytoponction des glandes salivaires: le pour et le contre*. Annales de Pathologie, 2007. **27**(hs1): p. 78-80.
24. Wassef, M., et al., *Le point sur les cytoponctions des glandes salivaires et des tumeurs cervicales : comment les faire ? Qu'en attendre*. Journal de Radiologie, 2005. **86**(10): p. 1322.
25. Johns, M.E. and M.M. Goldsmith, *Incidence, diagnosis, and classification of salivary gland tumors. Part I*. Oncology (Williston Park), 1989. **3**(2): p. 47-56; discussion 56, 58, 62.
26. Licitra, L., et al., *Major and minor salivary glands tumours*. Oncology, Hematology, 2003. **45**(2): p. 215-225.
27. Speight, P.M. and A.W. Barrett, *Salivary gland tumours*. Oral Dis, 2002. **8**(5): p. 229-40.

28. Spiro, R.H., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases.* Am J Surg, 1978. **136**(4): p. 461-8.
29. Goode, R.K., P.L. Auclair, and G.L. Ellis, *Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands.* Cancer, 1998. **82**(7): p. 1217-1224.
30. Re, M. and E. Pasquini, *Nasopharyngeal mucoepidermoid carcinoma in children.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol. **77**(4): p. 565-9.
31. Ritwik, P., K.G. Cordell, and R.B. Brannon, *Minor salivary gland mucoepidermoid carcinoma in children and adolescents: a case series and review of the literature.* J Med Case Rep. **6**(1): p. 182.
32. Barnes, L., *Pathology & genetics: head and neck tumours.* Vol. 9. 2005: World Health Organization.
33. Guzzo, M., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan.* Ann Surg Oncol, 2002. **9**(7): p. 688-95.
34. Neville, B.W., et al., *Labial salivary gland tumors.* Cancer, 1988. **61**(10): p. 2113-6.
35. Brookstone, M.S. and A.G. Huvos, *Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature.* J Oral Maxillofac Surg, 1992. **50**(3): p. 229-36.
36. Brandwein, M.S., et al., *Diagnosis and classification of salivary neoplasms: pathologic challenges and relevance to clinical outcomes.* Acta Otolaryngol, 2002. **122**(7): p. 758-64.
37. Seifert, G. and L.H. Sobin, *The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition.* Cancer, 1992. **70**(2): p. 379-85.
38. Stewart, F.W., F.W. Foote, and W.F. Becker, *Mucoepidermoid Tumors of Salivary Glands* Ann. Surg, 1945. **122**: p. 820
39. Uro-Coste, E., *2009 update in salivary gland tumoral pathology.* Ann Pathol, 2009. **29**(4): p. 274-85.
40. Mendelson, A.A., et al., *Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland: Case report and literature review.* Ear Nose Throat J. **89**(12): p. 600-3.
41. Sadetzki, S., et al., *Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study.* Am J Epidemiol, 2008. **167**(4): p. 457-67.
42. Spitz, M.R., et al., *Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study.* Cancer, 1984. **54**(9): p. 1854-9.
43. Belsky, J.L., et al., *Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki, 1957 to 1970.* Jama, 1972. **219**(7): p. 864-8.
44. Schneider, A.B., et al., *Salivary gland neoplasms as a late consequence of head and neck irradiation.* Ann Intern Med, 1977. **87**(2): p. 160-4.
45. Verma, J., B.S. Teh, and A.C. Paulino, *Characteristics and outcome of radiation and chemotherapy-related mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands.* Pediatric Blood & Cancer. **57**(7): p. 1137-1141.
46. Melnick, M., et al., *Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship.* Experimental and Molecular Pathology, 2012. **92**(1): p. 118-125.
47. Isayeva, T., et al., *Salivary Mucoepidermoid Carcinoma: Demonstration of Transcriptionally Active Human Papillomavirus 16/18.* Head and Neck Pathology. **7**(2): p. 135-148.
48. Michels. *Anabible.* cited; Available from: http://anabible.webethan.com/spip.php?page=print-article&id_article=49&lang=fr, consulté en juillet 2013.
49. Kashiwagi, N., et al., *MRI findings of mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: correlation with pathological features.* British Journal of Radiology, 2012. **85**: p. 709-713.
50. Keyes, J.W., et al., *Salivary gland tumors: pretherapy evaluation with PET.* Radiology, 1994. **192**: p. 99-102.
51. Bensadoun, R.J., et al., *2003 Update of Standards, Options and Recommendations for management of patients with salivary gland malignant tumors (excluding lymphoma, sarcoma and melanoma).* Bull Cancer, 2003. **90**(7): p. 629-42.
52. Fakhry, N., et al., *Fine-needle aspiration cytology in the management of parotid masses: evaluation of 249 patients.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. **129**(3): p. 131-5.
53. Wade, T.V., et al., *A cytohistologic correlation of mucoepidermoid carcinoma: emphasizing the rare oncocytic variant.* Patholog Res Int. **2011**: Article ID 135796, 6 pages.

54. Nagao, T., et al., *Immunohistochemical analysis of salivary gland tumors: application for surgical pathology practice*. Acta Histochem Cytochem. **45**(5): p. 269-82.
55. de Araujo, V.C., et al., *Application of immunohistochemistry to the diagnosis of salivary gland tumors*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2000. **8**(3): p. 195-202.
56. Badoual, C., et al., *Les carcinomes des glandes salivaires : description histologique des principaux sous-types histologiques*. Revue Francophone des Laboratoires, 2013. **2013**(448): p. 55-61.
57. Weinreb, I., et al., *Oncocytic mucoepidermoid carcinoma: clinicopathologic description in a series of 12 cases*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(3): p. 409-16.
58. Gonzalez-Arriagada, W.A., et al., *Expression pattern of PLUNC proteins as an auxiliary tool for the diagnosis of high-grade mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland*. J Oral Pathol Med, 2012. **41**(8): p. 589-97.
59. Brandwein, M.S., et al., *Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(7): p. 835-45.
60. Nance, M.A., et al., *Treatment and survival outcomes based on histologic grading in patients with head and neck mucoepidermoid carcinoma*. Cancer, 2008. **113**(8): p. 2082-9.
61. Dharam, R. *WebPathology*. cited; Available from: <http://www.webpathology.com>, consulté en juillet 2013.
62. Seywerd, K. and E. Gillies. *Case 805-1*. 2008. cited; Available from: <http://moon.ouhsc.edu/kfung/JTY1/Com08/Com805-1-Diss.htm>, consulté en juillet 2013.
63. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 7th edition ed. 2009: Wiley.com. p. 22-62.
64. L'INCa, *La situation du cancer en France en 2012*, ed. C.é.d.l.e.d. connaissances. 2012, Boulogne-Billancourt.
65. Ali, S., et al., *Cause-specific mortality in patients with mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(7): p. 2396-404.
66. Ryan, J.T., et al., *Primacy of surgery in the management of mucoepidermoid carcinoma in children*. Head Neck, 2011. **33**(12): p. 1769-73.
67. McHugh, C.H., et al., *Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands*. Cancer, 2012. **118**(16): p. 3928-36.
68. Ghosh-Laskar, S., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: factors affecting outcome*. Head Neck, 2011. **33**(4): p. 497-503.
69. Khiavi, M.M., et al., *Immunohistochemical correlation of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 with histopathologic grading of mucoepidermoid carcinoma*. J Cancer Res Ther, 2012. **8**(4): p. 586-90.
70. Aro, K., I. Leivo, and A.A. Makitie, *Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience*. Laryngoscope, 2008. **118**(2): p. 258-62.
71. Janjua, O.S., et al., *Bcl-2 protein expression in mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a single institution experience*. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2012. **5**(2): p. 96-100.
72. Demasi, A.P., et al., *Glucose transporter protein 1 expression in mucoepidermoid carcinoma of salivary gland: correlation with grade of malignancy*. Int J Exp Pathol, 2010. **91**(2): p. 107-13.
73. Tekade, S.A., et al., *Correlation between mucoepidermoid carcinoma grade and AgNOR count*. J Oral Sci, 2010. **52**(2): p. 275-9.
74. Bell, R.B., et al., *Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(7): p. 917-28.
75. Bensadoun, R., B. Baujat, and S. Hans, *Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires, in Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares (REFCOR)*. 2009.
76. Chan, S. and A. Gunn, *Conservative parotidectomy by the peripheral approach*. Br J Surg, 1981. **68**(6): p. 405-7.
77. Ruaux, C., et al., *Atteinte motrice faciale après chirurgie de la parotide*, in *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, 1994. **111**(3): p. 161-167.
78. Kerrebijn, J.D. and J.L. Freeman, *Facial nerve reconstruction: outcome and failures*. J Otolaryngol, 1998. **27**(4): p. 183-6.
79. de Bree, R., et al., *Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **135**(3): p. 287-90.

80. Ord, R.A. and A.R. Salama, *Is it necessary to resect bone for low-grade mucoepidermoid carcinoma of the palate?* Br J Oral Maxillofac Surg, 2012. **50**(8): p. 712-4.
81. Armstrong, J.G., et al., *The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands.* Cancer, 1992. **69**(3): p. 615-9.
82. Thariat, J., et al., *The Role of Radiation Therapy in Pediatric Mucoepidermoid Carcinomas of the Salivary Glands.* The Journal of Pediatrics, 2013. **162**(4): p. 839-843.
83. Duberge, T., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective series of 169 cases.* Cancer Radiother, 2012. **16**(4): p. 247-56.
84. Krüill, A., et al., *European results in neutron therapy of malignant salivary gland tumors.* Bulletin du Cancer/Radiothérapie, 1996. **83**, **Supplement 1**(0): p. 125s-129s.
85. Breteau, N., et al., *Utilisation des neutrons rapides dans le traitement des tumeurs des glandes salivaires : rationnel, revue de la littérature et expérience d'Orléans.* Cancer/Radiothérapie, 2000. **4**(3): p. 181-190.
86. Ozawa, H., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the head and neck: clinical analysis of 43 patients.* Jpn J Clin Oncol, 2008. **38**(6): p. 414-8.
87. Hosokawa, Y., et al., *Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland.* Oral Oncol, 1999. **35**(1): p. 105-11.
88. Laurie, S.A. and L. Licitra, *Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers.* J Clin Oncol, 2006. **24**(17): p. 2673-8.
89. Grisanti, S., et al., *Cetuximab in the treatment of metastatic mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: a case report and review of literature.* J Med Case Rep, 2008. **2**: p. 320.
90. Milanovic, D., et al., *Relapsing high grade mucoepidermoid carcinoma. Long-lasting complete response following reirradiation and EGFR blockade.* Strahlenther Onkol, 2012. **188**(6): p. 518-22.
91. Cappellen, D., *Bases fondamentales de l'oncogenèse, Cours de biopathologie moléculaire: France.* <http://www.fichier-pdf.fr/2012/03/03/p2-biopatho-bases-fondamentales-oncogenese-p1-2202/>, consulté en juillet 2012.
92. Massard, C., et al., *Réarrangements chromosomiques et gènes de fusion dans les carcinomes.* Bulletin du cancer, 2011. **98**(12): p. 1395-1401.
93. Rowley and D. J., *Chromosome translocations : good genes gone wrong.* Pathologie et biologie ,1995. **43**(3): p.139-201.
94. Teixeira, M.R., *Recurrent fusion oncogenes in carcinomas.* Crit Rev Oncog, 2006. **12**(3-4): p. 257-71.
95. Bullerdiek, J., et al., *Translocation t(11;19)(q21;p13.1) as the sole chromosome abnormality in a cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland.* Cancer Genet Cytogenet, 1988. **35**(1): p. 129-32.
96. Horsman, D.E., K. Berean, and J.S. Durham, *Translocation (11;19)(q21;p13.1) in mucoepidermoid carcinoma of salivary gland.* Cancer Genet Cytogenet, 1995. **80**(2): p. 165-6.
97. Tonon, G., et al., *t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a Notch signaling pathway.* Nat Genet, 2003. **33**(2): p. 208-13.
98. Wu, L. and J.D. Griffin, *Modulation of Notch signaling by mastermind-like (MAML) transcriptional co-activators and their involvement in tumorigenesis.* Semin Cancer Biol, 2004. **14**(5): p. 348-56.
99. Garcia, J.J., et al., *Fluorescence in situ hybridization for detection of MAML2 rearrangements in oncocytic mucoepidermoid carcinomas: utility as a diagnostic test.* Human Pathology, 2011. **42**(12): p. 2001-2009.
100. Fehr, A., et al., *A new type of MAML2 fusion in mucoepidermoid carcinoma.* Genes, Chromosomes and Cancer, 2008. **47**(3): p. 203-206.
101. Nakayama, T., et al., *Clinicopathological significance of the CRTC3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma.* Modern Pathology, 2009. **22**: p. 1575-1581.
102. Okumura, Y., et al., *Impact of CRTC1/3-MAML2 fusions on histological classification and prognosis of mucoepidermoid carcinoma.* Histopathology, 2011. **59**(1): p. 90-97.
103. O'Neill, I.D., *t(11;19) translocation and CRTC1-MAML2 fusion oncogene in mucoepidermoid carcinoma.* Oral Oncol, 2009. **45**(1): p. 2-9.
104. Coxon, A., et al., *Mect1-Maml2 fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes.* Cancer Res, 2005. **65**(16): p. 7137-44.

105. Komiya, T., et al., *Sustained expression of Mect1-Maml2 is essential for tumor cell growth in salivary gland cancers carrying the t(11;19) translocation*. *Oncogene*, 2006. **25**(45): p. 6128-32.
106. Sjölund, J., et al., *The Notch pathway in cancer: Differentiation gone awry*. *European Journal of Cancer*, 2005. **41**(17): p. 2620-2629.
107. Martins, C., et al., *A study of MECT1-MAML2 in mucoepidermoid carcinoma and Warthin's tumor of salivary glands*. *J Mol Diagn*, 2004. **6**(3): p. 205-10.
108. Behboudi, A., et al., *Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas-prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006. **45**(5): p. 470-81.
109. Enlund, F., et al., *Altered Notch signaling resulting from expression of a WAMTP1-MAML2 gene fusion in mucoepidermoid carcinomas and benign Warthin's tumors*. *Exp Cell Res*, 2004. **292**(1): p. 21-8.
110. Behboudi, A., et al., *Clear cell hidradenoma of the skin-a third tumor type with a t(11;19)--associated TORC1-MAML2 gene fusion*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005. **43**(2): p. 202-5.
111. Williamson, J.D., et al., *Mucoepidermoid carcinoma involving Warthin tumor. A report of five cases and review of the literature*. *Am J Clin Pathol*, 2000. **114**(4): p. 564-70.
112. Okabe, M., et al., *MECT1-MAML2 fusion transcript defines a favorable subset of mucoepidermoid carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(13): p. 3902-3907.
113. Chiosea, S.I., et al., *Prospective testing of mucoepidermoid carcinoma for the MAML2 translocation: Clinical Implications*. *The Laryngoscope*, 2012. **122**(8): p. 1690-1694.
114. Clauditz, T.S., et al., *11q21 Rearrangement is a Frequent and Highly Specific Genetic Alteration in Mucoepidermoid Carcinoma*. *Diagnostic Molecular Pathology*, 2012. **21**(3): p. 134-137.
115. Schwarz, S., et al., *Salivary gland mucoepidermoid carcinoma is a clinically, morphologically and genetically heterogeneous entity: a clinicopathological study of 40 cases with emphasis on grading, histological variants and presence of the t (11; 19) translocation*. *Histopathology*, 2011. **58**(4): p. 557-570.
116. Seethala, R.R., et al., *A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas*. *American Journal of Surgical Pathology*, 2010. **34**(8): p. 1106-1121.
117. Tirado, Y., et al., *CRTC1/MAML2 fusion transcript in high grade mucoepidermoid carcinomas of salivary and thyroid glands and Warthin's tumors: implications for histogenesis and biologic behavior*. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2007. **46**(7): p. 708-715.
118. Rotellini, M., et al., *MAML2 rearrangement in Warthin's tumour: a fluorescent in situ hybridisation study of metaplastic variants*. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2012. **41**(8): p. 615-620.
119. Bell, D., et al., *CRTC1/MAML2 fusion transcript in Warthin's tumor and mucoepidermoid carcinoma: Evidence for a common genetic association*. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2008. **47**(4): p. 309-314.
120. Achcar Rde, O., et al., *Mammalian mastermind like 2 11q21 gene rearrangement in bronchopulmonary mucoepidermoid carcinoma*. *Hum Pathol*, 2009. **40**(6): p. 854-60.
121. Von Holstein, S.L., et al., *CRTC1-MAML2 gene fusion in mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland*. *Oncol Rep*, 2012. **27**(5): p. 1413-6.
122. Lennerz, J.K., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the cervix: another tumor with the t(11;19)-associated CRTC1-MAML2 gene fusion*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(6): p. 835-43.
123. Lennerz, J.K., et al., *CRTC1 rearrangements in the absence of t(11;19) in primary cutaneous mucoepidermoid carcinoma*. *Br J Dermatol*, 2009. **161**(4): p. 925-9.
124. Courtade-Saïdi, M., *Perspectives: la technique FISH sur prélèvements cytologiques*. *Annales de pathologie*, 2011. Elsevier Masson. p. S103-S104.
125. Chenevert, J., L.E. Barnes, and S.I. Chiosea, *Mucoepidermoid carcinoma: a five-decade journey*. *Virchows Archiv*, 2011. **458**(2): p. 133-140.
126. Higgins, J.P.T., S. Green, and C. Collaboration, *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 5. 2008: Wiley Online Library.
127. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(4): p. 264-269.

128. Miyabe, S., et al., *Prognostic Significance of p27^{Kip1}, Ki-67, and CRTCI-MAML2 Fusion Transcript in Mucoepidermoid Carcinoma: A Molecular and Clinicopathologic Study of 101 Cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(7): p. 1432-1441.
129. Fehr, A., et al., *A link between the expression of the stem cell marker HMGA2, grading, and the fusion CRTCI-MAML2 in mucoepidermoid carcinoma*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2009. **48**(9): p. 777-785.
130. Verdorfer, I., et al., *Chromosomal imbalances, 11q21 rearrangement and MECT1-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland*. Oncology Reports, 2009. **22**(2): p. 305-311.
131. Anzick, S.L., et al., *Unfavorable prognosis of CRTCI-MAML2 positive mucoepidermoid tumors with CDKN2A deletions*. Genes Chromosomes Cancer, 2010. **49**(1): p. 59-69.
132. Bell, D., C.F. Holsinger, and A.K. El-Naggar, *CRTCI/MAML2 fusion transcript in central mucoepidermoid carcinoma of mandible, diagnostic and histogenetic implications*. Annals of Diagnostic Pathology, 2010. **14**(6): p. 396-401.
133. Nakano, T., et al., *HER2 and EGFR gene copy number alterations are predominant in high-grade salivary mucoepidermoid carcinoma irrespective of MAML2 fusion status*. Histopathology, 2013. **63**(3): p.378-392.
134. Jee, K.J., et al., *Genomic profiles and CRTCI-MAML2 fusion distinguish different subtypes of mucoepidermoid carcinoma*. Modern Pathology, 2013. **26**: p. 213-222.
135. Griffin, J.D., W.U. Lizi, and J. Chen, *Method of treating mucoepidermoid carcinoma*. 2013, WO Patent App. PCT/US2012/057,480.

ANNEXES

Annexe 1 : **Classification de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires selon l'OMS (2005) [32].**

Tumeurs épithéliales malignes
Carcinome à cellules acineuses Carcinome mucoépidermoïde Carcinome adénoïde kystique Adénocarcinome polymorphe de bas grade Carcinome épithélial myoépithélial Carcinome à cellules claires SAI Adénocarcinome à cellules basales Carcinome sébacé Lymphadénocarcinome sébacé Cystadénocarcinome Cystadénocarcinome cribriforme de bas grade Adénocarcinome mucineux Carcinome oncocytaire Carcinome canalaire salivaire Adénocarcinome SAI Carcinome myoépithélial Carcinome ex-adénome pléomorphe Carcinosarcome Adénome pléomorphe métastasiant Carcinome épidermoïde Carcinome à petites cellules Carcinome à grandes cellules Carcinome lymphoépithélial Sialoblastome
Tumeurs épithéliales bénignes
Adénome pléomorphe Myoépithéliome Adénome à cellules basales Tumeur de Warthin Oncocytome Adénome canaliculaire Adénome sébacé Lymphadénome sébacé ou non Papillome canalaire Papillome canalaire inversé Papillome intracanaire Sialadénome papillifère Cystadénome
Tumeurs des tissus mous
Hémangiome
Tumeurs hématologiques
Lymphome de Hodgkin Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome B extraganglionnaire de la zone marginale
Tumeurs secondaires

Annexe 2 : **Classification histologique des tumeurs malignes des glandes salivaires par grade histopathologique [32].**

Grade Catégorie/description
<p style="text-align: center;">BAS GRADE Risque de récurrence Métastases <10- 15 % Décès < 1 %</p>
<p style="text-align: center;">Carcinome mucoépidermoïde de faible grade Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié Adénocarcinome polymorphe de bas grade Cystadénocarcinome / Cystadénocarcinome cribriforme de bas grade Adénocarcinome à cellules basales Adénocarcinome sans autre indication (SAI) de bas grade Adénocarcinome à cellules claires Carcinome épithélial-myoépithélial Carcinome sur adénome pléomorphe non invasif (capsule respectée) ou avec invasion minimale (<1,5 mm)</p>
<p style="text-align: center;">GRADE INTERMEDIAIRE Récurrence fréquentes Métastases >10- 15 %</p>
<p style="text-align: center;">Carcinome mucoépidermoïde de grade intermédiaire Carcinome à cellules acineuses sans contingent dédifférencié avec Ki67>10 % Carcinome adénoïde kystique cribriforme et/ou trabéculaire Carcinome sébacé avec atypies discrètes à modérées</p>
<p style="text-align: center;">HAUT GRADE Métastases fréquentes</p>
<p style="text-align: center;">Carcinome mucoépidermoïde de haut grade Carcinome adénoïde kystique avec contingent massif > 30 % Adénocarcinome SAI de haut grade Carcinome canalaire salivaire Carcinome dédifférencié Carcinome sur adénome pléomorphe massivement invasif Carcinome à grandes cellules Carcinome à petites cellules Carcinome épidermoïde Carcinome sébacé avec atypies marquées Adénocarcinome mucineux</p>

Annexe 3 : **Classification TNM des glandes salivaires principales par l'AJCC (2009) [63].**

TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
T1	Tumeur mesurant 2 cm ou moins, sans extension extraparenchymateuse*
T2	Tumeur mesurant entre 2 et 4 cm, sans extension extraparenchymateuse*
T3	Tumeur mesurant plus de 4 cm et/ou avec extension extraparenchymateuse
T4	- T4a : Tumeur envahissant la peau, la mandibule, le conduit auditif et/ou le nerf facial - T4b : Tumeur envahissant la base du crâne, les apophyses ptérygoïdes et/ou englobant l'artère carotide

La taille est indiquée dans la plus grande dimension

* L'extension extraparenchymateuse est définie cliniquement ou macroscopiquement par un envahissement des tissus mous ou des nerfs, excepté ceux cités pour T4.

NX	Ganglions lymphatiques non évaluables
N0	Pas d'adénopathie métastatique
N1	1 seule adénopathie métastatique homolatérale inférieure ou égale à 3cm
N2	- N2a : 1 seule adénopathie métastatique homolatérale supérieure à 3cm et inférieure ou égale à 6cm - N2b : multiples adénopathies métastatiques homolatérales inférieures ou égales à 6 cm - N2c : adénopathies métastatiques bilatérales ou controlatérales inférieures ou égales à 6 cm
N3	Adénopathies métastatiques supérieures à 6 cm

NB : les ganglions situés sur la ligne médiane sont considérés comme homolatéraux.

M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Annexe 4 : **Stades de la maladie des carcinomes des glandes salivaires selon l'AJCC (2009) [63].**

Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	
Stade IVA	T4a, T4b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	
Stade IVB	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	
Stade IVC	Tous T	Tous N	M1

Annexe 5 : **Corrélation des caractéristiques cliniques des patients et du statut MECT1-MAML2.**

MECT1-MAML2	Négatif	Positif	
	n = 13	n = 10	
	(%)	(%)	
Sexe			p = 0.0393
Homme	11 (84.6)	4 (40)	
Femme	2 (15.4)	6 (60)	
Âge au diagnostic (ans)			p = 1.0000
Median	68.0	65.0	
(Range)	(21 : 74)	(20 : 79)	
<=60	4 (30.8)	4 (40)	p = 0.6850
>60	9 (69.2)	6 (60)	
Localisation de la tumeur			p = 0.7455
Parotide	3 (23.1)	2 (20)	
Submandibulaire	2 (15.4)	2 (20)	
Larynx	1 (7.7)	0 (0)	
Nasosinusien	2 (15.4)	0 (0)	
Autres GSA	4 (30.8)	2 (20)	
pas de primitif	1 (7.7)	1 (10)	
T			p = 0.0899
1	3 (23.1)	7 (70)	
2	6 (46.2)	2 (20)	
4	3 (23.1)	0 (0)	
X	1 (7.7)	1 (10)	
N			p = 0.8980
0	6 (46.2)	6 (60)	
1	1 (7.7)	1 (10)	
2a	1 (7.7)	0 (0)	
2b	2 (15.4)	2 (20)	
2c	1 (7.7)	1 (10)	
3	2 (15.4)	0 (0)	
M			p = 1.0000
0	12 (92.3)	10 (100)	
1	1 (7.7)	0 (0)	
Stades			p = 0.5183
I	3 (23.1)	5 (50)	
II	1 (7.7)	1 (10)	
III	0 (0)	1 (10)	
IVA	6 (46.2)	3 (30)	
IVB	2 (15.4)	0 (0)	
IVC	1 (7.7)	0 (0)	
Stades			p = 0.2215
I-II	4 (30.8)	6 (60)	
III-IV	9 (69.2)	4 (40)	
Taille de la tumeur (mm)			p = 0.5160
Médiane	20	15	
(Range)	(10 : 45)	(9 : 40)	
Manquants	6	5	

Annexe 6 : **Comparaison des caractéristiques cliniques des patients positifs et négatifs à la translocation.**

Etudes	Total		Age (moyenne en années)		Sexe		Localisations		Taille tumorale	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Martins 2004	7	3	54,4	58,3	7 F, 0 M	0 F 3 M	5 GSP 2 GSA	2 GSP 1 GSA	ND	
Behboudi 2006	16	13	66,6	69,3	9 F 7 H	5 F 8 H	9 GSP 4 GSA	10 GSP* 4 GSA	Moy : 1,8 cm	Moy : 3 cm
Okabe 2006	27	44	52,8	56,5	16 F 11 H	20 F 24 H	15 GSP 12 GSA	15 GSP 29 GSA	14 >2cm	29 >2cm
Tirado 2007	18	4	49,2	69	11 F 7 H	0 F 4 H	6 GSP 12 GSA	2 GSP 2 GSA	ND	
Miyabe 2009	34	67	12>60 ans	32>60 ans	19 F 15 H	27 F 40 H	15 GSP 19 GSA	23 GSP 44 GSA	15 >2cm	49 >2 cm
Fehr 2009	39	14	57,6	49,7	20 F 19 H	4 F 10 H	ND		ND	
Verdorfer 2009	11	7	59	60	8 F 3 H	3 F 4 H	11 GSP* 0 GSA	5 GSP*, 2 GSA	Moy : 3,3 cm	Moy : 3,4 cm
Anzick 2010	11	7	50	63	8 F 3 H	4 F 3 M	6 GSP 5 GSA	3 GSP 4 GSA	Moy : 2,6cm	Moy : 3,8cm
Bell 2010	2	1	34,5	18	0 F 2 H	0 F 1 H	0 GSP 2 GSA	0 GSP 1 GSA	ND	
Seethala 2010	29	19	ND		ND		ND		ND	
Chenevert 2011	14	0	ND		ND		ND		ND	

Suite Annexe 6

Schwarz 2011	25	15	7>60 ans	7>60 ans	18 F 7 H	9 F 6 H	17 GSP* 8 GSA	11 GSP* 4 GSA	ND	
Garcia 2011	10	4	53,8	56,8	7 F 3 H	3 F 1 H	10 GSP 0 GSA	4 GSP 0 GSA	Moy : 3cm	Moy : 2,4 cm
Clauditz 2012	86	131	ND		ND		ND		ND	
Chiosea 2012	41	14	52	59	28 F 13 H	8 F 6 H	29 GSP 11 GSA	8 GSP* 5 GSA	ND	
Nakano 2013	15	11	ND		ND		ND		ND	
Jee 2013	18	10	45,3	71,9	10 F 8 H	4 F 6 M	11 GSP* 7 GSA	10 GSP* 0 GSA	ND	
TOTAL	403	364	54.6	58,3	161 F 98 H 62%F	87 F 116 H 43%F	134 GSP 82 GSA 62% GSP	93 GSP 96 GSA 49% GSP		

* 7 CME submandibulaires ont été répertoriés et 3 sont positifs à la translocation.

+ = positifs à la translocation, - = négatifs à la translocation.

F= femme, H= homme, GSP= glandes salivaires principales, GSA= glandes salivaires accessoires, ND= non déterminé

Moy = moyenne

161F/248F sont translocation positives soit 65% des F

98H/214H sont translocation positives soit 46% des H

134 GSP / 227 GSP sont translocation positives soit 59% des CME des GSP.

82 GSA / 178 GSA sont translocation positives soit 46% des CME des GSA.

Annexe 7 : **Prévalence de la translocation par grade histologique.**

Etudes	Méthode de recherche	Classification utilisée	Nombre de positifs sur total des CME testés	Bas grade	Grade intermédiaire	Haut grade	Corrélation statistique
Martins 2004	FISH, RT-PCR Tissus congelés	Batsakis et Luna	7/10 (70%)	2/2 (100%)	4/5 (80%)	0/2 (0%)	Non précisée
Behboudi 2006	FISH, RT-PCR Tissus congelés	AFIP	16/29 (55%)	13/14 (93%)	2/3 (67%)	0/11 (0%)	Non précisée
Okabe* 2006	RT-PCR Paraffine	AFIP	27/71 (38%)	26/46 (57%)	1/10 (10%)	0/15 (0%)	p<0,0001
Tirado 2007	RT-PCR Tissus congelés	AFIP	18/22 (82%)	2/2 (100%)	11/13 (85%)	5/7 (71%)	NS
Miyabe* 2009	RT-PCR Paraffine	AFIP	34/101 (34%)	32/63 (51%)	2/13 (15%)	0/25 (0%)	p<0,0001
Fehr 2009	RT-PCR Paraffine	AFIP	39/53 (74%)	18/21 (86%)	14/18 (78%)	7/14 (50%)	p=0,03
Verdorfer 2009	FISH, RT-PCR Paraffine	AFIP	11/18 (61%)	2/4 (50%)	4/6 (67%)	5/8 (62%)	NS
Anzick 2010	RT-PCR Paraffine	AFIP	11/18 (61%)	0/0 (0%)	7/10 (70%)	4/8 (50%)	NS
Bell 2010	RT-PCR Paraffine	AFIP	2/3 (67%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	0/0 (0%)	NS
Seethala* 2010	RT-PCR, FISH Tissus congelés, paraffine	AFIP modifié par Brandwein	29/48 (60%)	12/15 (80%)	6/9 (67%)	11/24 (46%)	p=0,039
Chenevert 2011	FISH paraffine	AFIP	14/14 (100%)	5/5 (100%)	7/7 (100%)	2/2 (100%)	NS
Schwarz 2011	FISH Paraffine	AFIP	25/40 (63%)	22/27 (81%)	0/3 (0%)	3/10 (30%)	p=0,001

Suite Annexe 7

Garcia 2011	FISH Paraffine	AFIP modifié par Brandwein	10/14 (71%)	7/9 (78%)	1/2 (50%)	2/3 (67%)	NS
Clauditz 2012	FISH Paraffine	AFIP	86/217 (40%)	46/86 (53%)	9/21 (43%)	16/52 (31%)	p=0,015
Chiosea* 2012	FISH, RT-PCR Paraffine, tissus congelés	AFIP modifié par Brandwein	41/55 (75%)	19/25 (76%)	16/18 (89%)	5/10 (50%)	p=0,052
Nakano 2013	RT-PCR Paraffine	AFIP	15/26 (58%)	11/16 (69%)	2/4 (50%)	2/6 (33%)	p=0,0957
Jee 2013	RT-PCR, FISH Paraffine, tissus congelés	AFIP	18/28 (64%)	15/15 (100%)	0/0 (0%)	3/13 (23%)	NS
TOTAL			403/767 (53%)	233/352 (66%)	87/143 (61%)	65/210 (31%)	

* Les études d'Okabe et al et Miyabe et al ont quelques patients en commun dans leur cohorte. Les études de Seethala et al et Chiosea et al ont également quelques patients en commun. Leur nombre n'a pas été indiqué mais ne semble pas important.

NS = non significatif (p non indiqué dans l'étude).

NB : toutes études comprises, le grade n'était pas disponible pour 62 CME.

Prévalence des bas grades = 352/705 (50%), grades intermédiaires = 143/705 (20%), hauts grades = 210/705 (30%)

LA TRANSLOCATION MECT1-MAML2 DANS LES CARCINOMES MUCOEPIDERMŌIDES DES GLANDES SALIVAIRES : IMPLICATIONS DIAGNOSTIQUE, PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE.

Le carcinome mucoépidermoïde (CME), histologie la plus fréquente des cancers des glandes salivaires, est caractérisé par une translocation t(11;19)(q21;p13) résultant d'une fusion génique MECT1-MAML2 (*mucoepidermoid carcinoma translocated 1- mastermind-like gene family 2*) et intervenant dans la tumorigenèse du CME. Il représente un défi à la fois diagnostique, pronostique et thérapeutique.

L'objectif de ce travail était de définir l'intérêt diagnostique et pronostique de MECT1-MAML2 par une étude monocentrique et rétrospective ainsi qu'une revue systématique de la littérature. La revue nous a permis de conclure que cette altération génétique est hautement spécifique au CME et est retrouvée dans 53% des cas. Dans notre étude, nous avons inclus 36 cas de CME des glandes salivaires de la tête et du cou et déterminé par hybridation fluorescente *in situ* le statut MECT1-MAML2 pour 23 d'entre eux. La présence de la translocation était significativement associée aux CME de bas grade ($p = 0,001$) et le groupe des patients porteurs de la translocation tendait à une meilleure survie globale et sans récurrence (non significatif). L'absence de MECT1-MAML2 semble être un facteur de mauvais pronostic. Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de notre revue de la littérature.

Nous avons ainsi mis en place une étude prospective depuis un an visant à valider ces hypothèses dès le bilan pré-thérapeutique. A terme, le statut MECT1-MAML2 pourrait influencer la stratégie thérapeutique des CME.

TITRE EN ANGLAIS: MECT1-MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas: diagnostic, prognostic and therapeutic implications.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : carcinome mucoépidermoïde, gène de fusion, oncogène, cancer des glandes salivaires, MECT1-MAML2, facteur de transcription, hybridation *in situ* en fluorescence, grade histologique, diagnostic, pronostic, cytoponction

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde BP 7202 31073

Toulouse Cedex 7

Directeurs de thèse : M le Professeur Sébastien VERGEZ,
Mme le Professeur Emmanuelle URO-COSTE.