
UNIVERSITÉ TOULOUSE
FACULTÉ DE SANTÉ – DÉPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 2025

2025 – TOU – 3031

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Andy GERAN

le 11 juin 2025

**Thérapies à ARN et cancers de la cavité buccale :
enjeux, perspectives et rôle du chirurgien-dentiste**

Directeur de Thèse : Pr Michel SIXOU

JURY

Président : Pr Michel SIXOU
1^{er} assesseur : Pr Paul MONSARRAT
2^{ème} assesseur : Dr Géromine FOURNIER
3^{ème} assesseur : Dr Vincent SUAREZ

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté de santé

Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ DIRECTION

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoints

Mme Sarah COUSTY
M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ HONORARIAT

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE, Mme Marie - Cécile VALERA
Maître de Conférence : M. Mathieu MARTY
Assistants : M. Robin BENETAH

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELAILI, Mme Véronique POINSOTTE
Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Hasnaa KHALED

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme Géromine FOURNIER)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES
Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER
Assistant : M. Nicolas DRITSCH
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Professeur d'Université : Mme Sara LAURENCIN-DALICIEUX,
Maîtres de Conférences : Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS
Assistants : M. Antoine AL HALABI, M. Pierre JEHLE
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, Mme Myriam KADDECH,
M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS, M. Antoine DUBUC.
Assistant : Mme Jessica CHALOU
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Jérôme SALEFRANQUE, M. Clément CAMBRONNE
Mme Anissa ZITOUNI

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE
Assistante Associée : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET,

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M Paul MONSARRAT)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeurs d'Université : M. Franck DIEMER, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN,
Assistants : M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN, M. Thibault DECAMPS,
Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET, Mme Théophane PAPAGHEORGHIOU,
Assistante Associée : Mme Lucie RAPP
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE,
Mme Marion CASTAING-FOURIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU
Assistants : Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Paul POULET, Mme Aurélie BERNEDE,
Mme Cécile CAZAJUS
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Luc RAYNALDY, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, M. Julien ROZENZWEIG

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONIOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL,
Assistants : M. Olivier DENY, Mme Laura PASCALIN, Mme Alison PROSPER, Mme Luna DESNOT
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 05 Mai 2025

Remerciements

À mes parents et à mon frère,

Maman, Papa, Dario, merci du fond du cœur pour votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible et les valeurs que vous m'avez transmises. Vous avez toujours cru en moi, m'encourageant à donner le meilleur de moi-même, et c'est en grande partie grâce à vous que j'ai pu mener mon projet de reprise d'études à bien. Vos sacrifices et votre présence, en dépit de la distance qui pouvait nous séparer, ont été inestimables à chaque étape de mon parcours. Cette thèse est aussi le fruit de tout ce que vous m'avez apporté. Je vous en serai toujours reconnaissant.

À ma partenaire de vie,

Nina, cette thèse marque la fin d'un long parcours, et c'est avec toi que j'en vis les derniers instants. Ta présence et ton soutien ont rendu cette étape bien plus douce. Merci d'avoir partagé ce bout d'aventure à mes côtés.

À mes amis présents dès les prémices de cette aventure,

Béatrice, je tiens à te remercier tout particulièrement, car c'est en grande partie grâce à toi que j'ai emprunté cette voie.

Lionel, merci pour ton soutien dans les moments difficiles. Sans tes playlists musicales, toutes ces heures de travail auraient été bien plus dures à vivre.

Emmanuel, Mathilde, Vanessa et Hugo, merci pour votre exemple et vos encouragements.

Carine, ta bienveillance et tes conseils avisés ont été une boussole précieuse, et je t'en suis profondément reconnaissant.

Sans vous, la concrétisation de cet objectif aurait sans doute été bien différente, et je mesure aujourd'hui la chance d'avoir pu compter sur vous.

À mes amis de promotion,

Ceux avec qui j'ai partagé les longues heures de travail, les doutes, les rires et les moments de répit bien mérités. Rodrigue, Luc, Pierre, Benjamin, Solène, et tous ceux qui, je le sais, se reconnaîtront, merci infiniment.

Grâce à vous, ces années d'études ont été bien plus qu'un simple cursus, elles ont été une véritable aventure humaine, riche en amitié et en souvenirs impérissables.

À tous ceux que je n'ai pas cités, qu'ils sachent que je ne les oublie pas.

À vous tous, merci infiniment.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Michel SIXOU,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Doyen honoraire de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Ancien Vice-Président Délégué à l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Je souhaite vous faire part de ma grande reconnaissance pour avoir accepté de superviser cette thèse. Je vous remercie pour l'attention que vous avez accordée au sujet que j'ai choisi d'aborder, ainsi que pour votre rigueur et votre appui qui ont été essentiels tout au long de la rédaction de ce travail. Merci pour votre encadrement durant mes années d'externat à l'Hôtel-Dieu Saint-Jacques. Votre immense savoir, votre précision et votre expertise ont guidé mon apprentissage et façonné mon identité professionnelle.

À mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Paul MONSARRAT,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier – Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- Diplôme Universitaire de Recherche Clinique en Odontologie,
- Habilitation à Diriger des Recherches,
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier.

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre présence au sein de ce jury. La période d'apprentissage passée à vos côtés a représenté pour moi une expérience particulièrement enrichissante. Vous avez su me transmettre, avec passion et pédagogie, une part précieuse de vos vastes connaissances, tant théoriques que cliniques. Je vous suis sincèrement reconnaissant pour la qualité de votre encadrement et pour le soutien attentif que vous m'avez apporté lors de mes premiers pas en clinique.

À mon jury de thèse,

Madame le Docteur Geromine FOURNIER,

- Maître de Conférences des Universités,
- Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en Anthropologie,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire d'Odontologie Légale et Éthique,
- Diplôme Universitaire Méthode et pratique en identification Oro-Faciale,
- Expert judiciaire en identification Odontologique près de la Cour d'Appel de Toulouse.

Je vous remercie sincèrement pour votre présence au sein de ce jury. Je tiens également à exprimer ma gratitude pour la qualité de votre accompagnement et la confiance que vous m'avez apportée durant mon externat, notamment en chirurgie. Grâce à votre encadrement, je peux aujourd'hui exercer notre métier avec autonomie et assurance.

À mon jury de thèse,

Monsieur le Docteur Vincent SUAREZ,

- Assistant Hospitalo-Universitaire d'Odontologie,
- Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire,
- CES en Odontologie Prothétique mention Prothèse Conjointe.

Je vous remercie vivement pour votre participation à ce jury. Je souhaite également vous témoigner toute ma gratitude pour l'attention que vous m'avez portée tout au long de mon externat de cinquième année. Votre disponibilité, comme la clarté de vos explications, m'ont permis de progresser avec sérénité. Votre accompagnement a été particulièrement précieux dans l'apprentissage et la maîtrise des situations cliniques complexes, notamment en endodontie, domaine dans lequel vos conseils ont renforcé ma rigueur et ma confiance.

Table des matières

Introduction.....	13
Partie I Cancer et cancers oraux	14
1. Le cancer	14
1.1. Définitions et généralités sur le cancer	14
1.2. Mécanismes de la cancérogénèse.....	14
1.3. Bilan initial du malade.....	16
2. Les cancers de la cavité buccale (CCB).....	17
2.1. Rappels anatomiques de la cavité buccale	17
2.2. Épidémiologie.....	20
2.3. Classification TNM et stadification des CCB	21
2.4. Classification histologique des CCB	23
2.4.1. Tumeurs malignes de l'épithélium de revêtement	23
2.4.2. Autres tumeurs malignes buccales	24
2.5. Traitements conventionnels des CCB.....	29
2.5.1. Chirurgie.....	29
2.5.2. Radiothérapie	30
2.5.3. Médicaments systémiques.....	30
2.6. Effets indésirables des traitements conventionnels.....	31
2.6.1. Chirurgie	31
2.6.2. Radiothérapie	32
2.6.3. Médicaments systémiques.....	33
Partie II Rôle du chirurgien-dentiste en oncologie.....	36
1. Prévention primaire	36
2. Prévention secondaire.....	37
3. Dépistage et diagnostic des CCB.....	38
3.1. Aspects cliniques.....	39
3.2. Motif de consultation et examen clinique : les signes d'alerte	40
4. Bilan et soins bucco-dentaires préthérapeutiques	42
4.1. Généralités.....	42

4.2.	Radiothérapie	43
4.3.	Médicaments systémiques	44
5.	Soins bucco-dentaires perthérapeutiques	44
5.1.	Généralités	44
5.2.	Chimiothérapies.....	45
6.	Soins bucco-dentaires post-thérapeutiques (prévention tertiaire)	45
6.1.	Radiothérapie	45
6.2.	Chimiothérapies.....	46
7.	Gestion des ostéonécroses	46
Partie III	Thérapies à ARN en cancérologie	49
1.	Histoire des thérapies à ARN	49
1.1.	Acides nucléiques et dogme de la biologie moléculaire	49
1.2.	Découverte des ARN non codants	51
1.3.	Hérédité et course aux génomes	52
1.4.	Biologie des acides nucléiques et outils de génie génétique.....	53
1.5.	Développement des thérapies à ARN	53
2.	Principes fondamentaux des acides nucléiques et de la génétique	54
3.	Classification et types d'ARN	58
3.1.	ARN codants	58
3.2.	ARN non codants	58
4.	Avantages à l'utilisation d'ARN thérapeutiques	59
4.1.	Ciblage de molécules inédites	59
4.2.	Production rapide	60
4.3.	Effet à long terme et production endogène de protéines	61
4.4.	Absence de génotoxicité.....	61
4.5.	Traitement de maladies orphelines	61
5.	Principes généraux des thérapies à ARN	62
6.	Thérapie à ARN en oncologie orale.....	63
6.1.	Rôles et perspectives thérapeutiques de l'ARN messenger.....	63
6.2.	Rôles et perspectives thérapeutiques d'ARN non codants.....	64

6.2.1.	MicroARN	64
6.2.2.	ARN interagissant avec Piwi	65
6.2.3.	Petits ARN nucléolaires	66
6.2.4.	Longs ARN non codants	66
6.2.5.	ARN circulaires	67
6.3.	Apports des thérapies à ARN face aux traitements conventionnels	67
6.3.1.	Chimiothérapies : modulation de la chimiorésistance	67
6.3.2.	Immunothérapies : potentialisation des réponses immunitaires.....	68
6.3.3.	Radiothérapie : synergie thérapeutique ARN-radiothérapie.....	68
6.3.4.	Effets indésirables.....	69
7.	Limites actuelles des thérapies à ARN	69
7.1.	Instabilité dans l'organisme.....	69
7.2.	Effets hors cible	69
7.3.	Faible efficacité de délivrance.....	70
7.4.	Réaction immunitaire	70
8.	Perspectives d'amélioration.....	70
	Conclusion.....	73
	Annexes.....	74
	Liste des figures.....	91
	Bibliographie.....	94

Introduction

Le cancer est aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité dans le monde, avec une incidence en constante augmentation. Parmi ces pathologies, les cancers de la cavité buccale (CCB) occupent une place particulière en raison de leur diagnostic souvent tardif et de leur pronostic défavorable. Associés à des facteurs de risque bien identifiés tels que le tabac, l'alcool et certaines infections virales, ces cancers nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. Dans ce cadre, le rôle du chirurgien-dentiste est central, tant dans la prévention que dans la détection précoce et l'accompagnement des patients.

Les traitements conventionnels des CCB reposent sur la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). Toutefois, ces approches ne sont pas dénuées de conséquences et exposent les patients à des effets indésirables parfois sévères, affectant leur qualité de vie. Face à ces limitations, de nouvelles stratégies thérapeutiques émergent, parmi lesquelles figurent les thérapies à ARN, qui suscitent un intérêt croissant en oncologie.

Longtemps considéré comme un simple intermédiaire entre l'ADN et les protéines, l'ARN s'est révélé être un acteur clé dans la régulation des processus biologiques. Son exploitation à des fins thérapeutiques ouvre aujourd'hui des perspectives prometteuses, tant pour le ciblage des ARN non codants impliqués dans la cancérogenèse que pour l'utilisation de l'ARN messager dans des approches vaccinales ou de remplacement protéique.

Ce travail vise à proposer une synthèse des CCB et des recommandations de leur prise en charge par le chirurgien-dentiste, mais également à explorer les avancées et les enjeux des thérapies à ARN.

Après un rappel des généralités sur le cancer et les CCB, nous aborderons le rôle du chirurgien-dentiste dans leur prise en charge, avant d'analyser les potentialités et les défis des nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'ARN.

Partie I Cancer et cancers oraux

1. Le cancer

1.1. Définitions et généralités sur le cancer

La « tumeur » ou « néoplasie » désigne toute nouvelle croissance tissulaire résultant d'une prolifération cellulaire anormale et distincte d'une réaction inflammatoire, qui persiste et échappe aux processus biologiques physiologiques de la croissance et de la différenciation [1].

On distingue **deux catégories de tumeurs** :

- Les tumeurs **bénignes**, qui sont délimitées et caractérisées par des cellules identiques aux cellules initiales. Leurs limites sont nettes, leur croissance lente et strictement locale. Elles récidivent rarement après exérèse complète et ne donnent jamais lieu à des métastases ;
- Les tumeurs **malignes**, aussi appelées cancers, se caractérisent par une croissance autonome, rapide et illimitée. Elles se distinguent par leur capacité de dissémination à distance (métastases) du tissu d'origine et par leur propension à la récurrence après exérèse chirurgicale. La progression naturelle et spontanée des tumeurs cancéreuses conduit inévitablement au décès du malade [1].

1.2. Mécanismes de la cancérogénèse

Le processus de cancérisation (ou cancérogénèse) est un phénomène complexe, multifactoriel, qui se caractérise par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques dans une cellule initialement saine, conduisant éventuellement à sa transformation en cellule cancéreuse [2]. Les premiers modèles de compréhension de la cancérogénèse expliquaient ces maladies par de simples mutations aléatoires des gènes suppresseurs de tumeurs ou des proto-oncogènes. Aujourd'hui, il est cependant admis que l'interaction entre les cellules transformées et leur microenvironnement joue un rôle déterminant dans la progression tumorale [3].

La cancérogénèse peut être décrite en **trois étapes** successives :

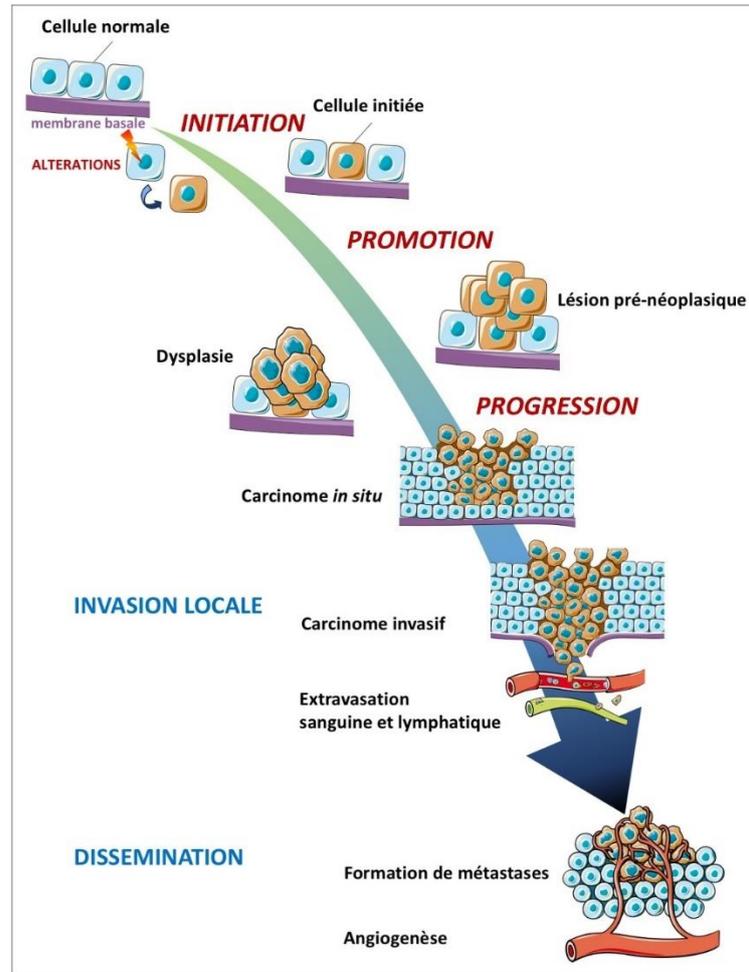


Figure 1 – Étapes du développement tumoral : exemple du carcinome [2].

- L'**initiation** : par laquelle une altération irréversible de l'ADN va être transmise aux cellules filles. Ces altérations peuvent être d'origine exogène via des éléments carcinogènes (tabac, alcool, alimentation, irradiations, infections virales) ; ou d'origine endogène (stress oxydatif, erreur de réplication, mutations congénitales) [4]. L'apparition d'une mutation n'est pas toujours synonyme de développement d'un cancer, car des mécanismes de réparation de l'ADN et d'apoptose permettent d'éliminer la majorité des cellules lésées ;

- La **promotion** : correspond à une phase où la prolifération des cellules initiées est favorisée par des facteurs tels que les hormones, une inflammation, une infection ou tout autre altération du microenvironnement. Cette étape est particulièrement critique dans le développement tumoral, car elle favorise la multiplication des cellules initiées et leur acquisition de mutations supplémentaires. Ces cellules finiront par ne présenter ni la même

rapidité de croissance ni la capacité d'inhibition de contact, conduisant à la formation d'une tumeur de haute densité cellulaire [1] ;

- La **progression** : se définit par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques qui favorisent l'échappement aux différents mécanismes de contrôle cellulaires et immunitaires. L'instabilité du génome devient ainsi un moteur de l'évolution tumorale, facilite la sélection de sous-clones aptes à l'envahissement des tissus environnants, provoquant ainsi l'invasion locale et lymphatique, et plus tard la formation de métastases [1–3].

1.3. Bilan initial du malade

Pour proposer un traitement adapté au patient, il est essentiel d'effectuer dans un premier lieu un **bilan diagnostique** précis.

Ce bilan repose sur un examen clinique et un examen anatomo-pathologique systématique d'un ou plusieurs prélèvements biopsiques. Ces actes constituent donc les premières explorations pour établir un diagnostic tumoral [5].

Pour les cancers de la cavité buccale, ce diagnostic sera précisé par un bilan d'extension basé, de façon systématique, sur une panendoscopie, un scanner cervico-facial et thoracique. Ce bilan d'extension pourra être complété, suivant l'emplacement de la tumeur, par d'autres techniques d'imagerie telles que l'endoscopique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le TEP-scan ou encore l'échographie [5].

À la suite de ce bilan diagnostique, on procède à un **bilan préthérapeutique** dans le but d'évaluer l'état de santé général du patient. Cela implique un **examen dentaire par le chirurgien-dentiste** incluant une radiographie panoramique, des analyses biologiques, un bilan cardiovasculaire, nutritionnel et tout autre examen nécessaire suivant les antécédents médico-chirurgicaux du patient [5].

Les éléments des bilans diagnostique et préthérapeutique sont ensuite étudiés lors d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** qui rassemble au moins trois médecins de spécialités différentes [5].

Le **choix des traitements** sera décidé en fonction de l'organe concerné, de la localisation de la lésion tumorale, de son type histologique, de son grade (degré d'agressivité) et du stade de la tumeur [5].

La stadification de cette tumeur occupe d'ailleurs une place particulièrement importante dans le choix des traitements puisqu'elle reflète le degré d'extension de la maladie et influence le pronostic du cancer [6]. Elle repose sur la classification TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*)[§].

2. Les cancers de la cavité buccale (CCB)

2.1. Rappels anatomiques de la cavité buccale

La cavité buccale considérée dans sa globalité peut être subdivisée en **deux parties** séparées par les arcades alvéolo-dentaire :

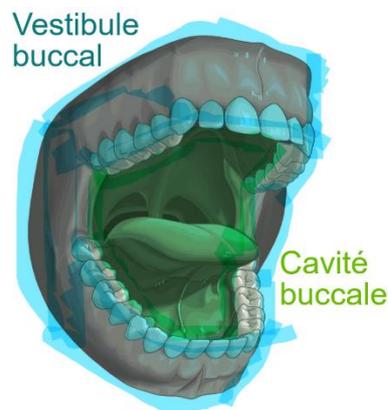


Figure 2 - Subdivision de la cavité buccale [7].

- Le **vestibule buccal**, situé en dehors, a une forme de demi-cylindre elliptique. Il est délimité à l'avant par les lèvres et l'orifice buccal, en dehors par les joues, en arrière par le bord antérieur des deux branches montantes mandibulaires, et en haut et en bas par le fond des sillons vestibulaires ;

[§] Section 2.3 Classification TNM et stadification des CCB, p.21

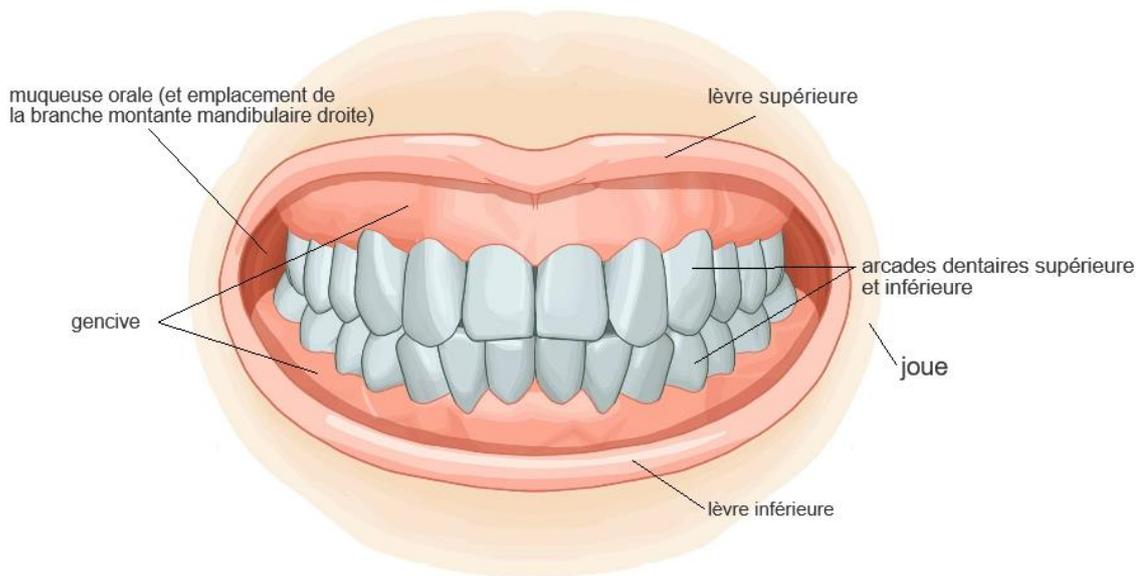


Figure 3 - Schéma de l'orifice buccal [7].

- La **cavité buccale** proprement dite, située en dedans des arcades alvéolo-dentaires, s'ouvre en arrière vers l'oropharynx. Elle est délimitée en haut et en avant par la voûte palatine (palais dur), en haut et en arrière par le voile du palais (palais mou), en bas par le plancher buccal sur lequel fait saillie la partie antérieure mobile de la langue [8].

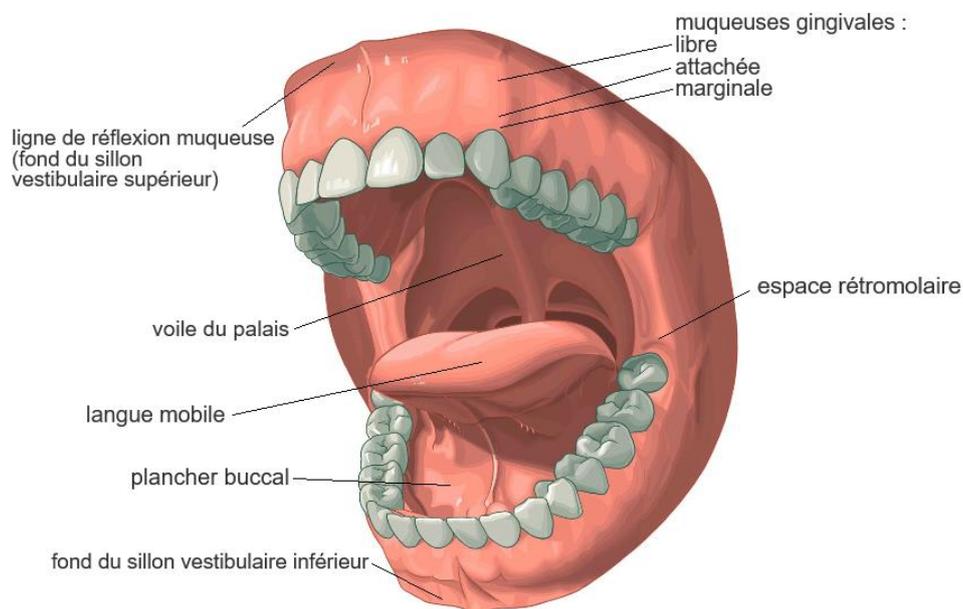


Figure 4 - Schéma de la cavité buccale [7].

Lorsque la bouche est fermée, ces deux cavités sont virtuelles, les parois externes et antérieure du vestibule s'appliquent étroitement sur les dents et les gencives, tandis que la

langue occupe en totalité la cavité buccale proprement dite. Ces cavités communiquent toutefois par un espace étroit en arrière des troisièmes molaires et, dans une position de repos physiologique, par l'espace libre d'innocclusion entre les deux arcades dentaires. Le vestibule et la cavité buccale sont revêtus par des muqueuses qui se fixent au collet des dents, et sont baignés en permanence par la salive produite par un ensemble de glandes salivaires [8].

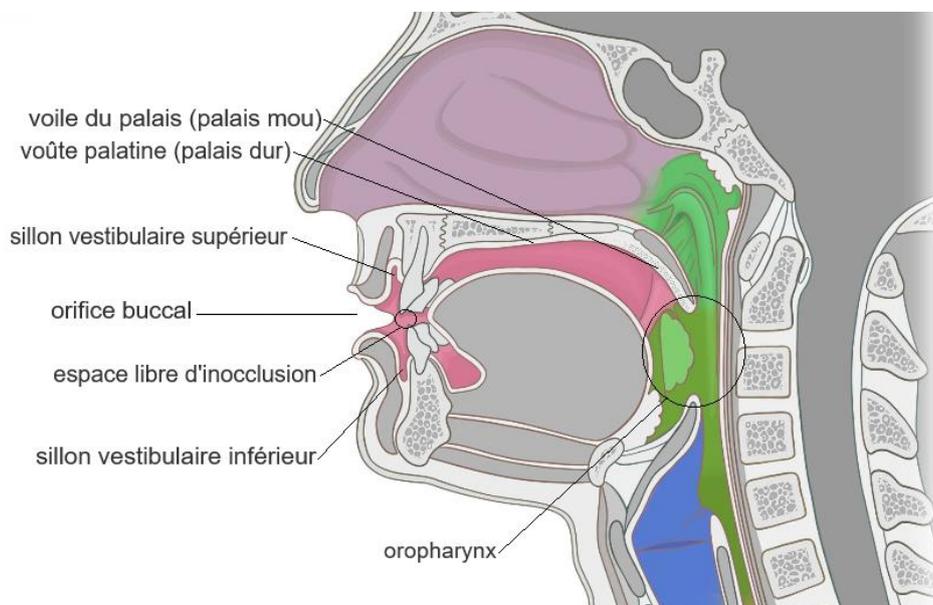


Figure 5 - Schéma d'une coupe sagittale de la région buccale [7].

En raison de la diversité des structures de la cavité buccale, la nature et l'origine des tumeurs possibles sont variées et complexes[§].

Dans le cadre de cette thèse, nous utiliserons souvent l'expression « **cancer de la cavité buccale** » (**CCB**), qui fera référence aux tumeurs malignes classées selon la *Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie* sous les codes C02.0 à C06.9*. Ces tumeurs engloberont donc les localisations de la langue mobile, des gencives, du plancher de la bouche, du palais, des glandes salivaires accessoires, des régions rétro-molaires et des muqueuses labiales et jugales [9].

[§] Section 2.4

Classification histologique des CCB, p.23

* Voir **Annexe 1**, p.74

2.2. Épidémiologie

En France, en 2022, les tumeurs quelle que soit leur localisation, représentent la première cause de décès, dont 55.5 % des hommes. C'est la première cause de décès chez l'homme et la seconde chez la femme [10].

En 2023, on estime que le nombre total de nouveaux cas de cancer, toute localisation confondue, s'élève à 433 136 cas, ce qui représente environ le double du nombre enregistré en 1990 [11].

Parmi ces cancers, ceux qui intéressent les lèvres, la bouche et le pharynx se classent à la 6^{ème} place en termes de nouveaux cas pour les hommes (9810 nouveaux cas) et à la 10^{ème} pour les femmes (4072 nouveaux cas) [11].

Depuis 1990, on constate une augmentation continue de l'incidence de ces cancers chez les femmes, avec une augmentation de 1,6 % par an, tandis que chez les hommes une diminution de 2,6 % est observée [11]. Cette disparité entre les deux sexes serait en lien avec l'évolution de la consommation de **tabac** (en augmentation chez les femmes), qui constitue, avec la consommation d'**alcool**, les **principaux facteurs de risque** des cancers de la cavité buccale quel que soit le sexe. Ils sont suivis par l'infection au virus du papillome humain (**HPV**) et par la présence en bouche des **lésions dites « à potentiel malin »** [12].

En **2018**, on estime à **4 677 le nombre de nouveaux cas de CCB**, dont 66 % qui concernent les hommes (3106 cas), avec un âge médian au moment du diagnostic de 62 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme [13].

Les CCB sont des cancers de **pronostic défavorable** avec des taux de **survie** nette (probabilité de survivre en absence d'autres causes de décès) à **5 ans** estimés à **49 %** entre 2010 et 2015, dont 56 % chez la femme et 44 % chez l'homme [14]. Les taux de survie réellement observés sur cette période (45 %) sont quasi similaires à ce taux de survie nette, ce qui signifie que les personnes atteintes d'un CCB qui décèdent dans les 5 ans après leur diagnostic meurent principalement de leur cancer [14].

Il convient de souligner que la **survie nette standardisée** à 5 ans pour les cancers de la cavité buccale a connu une **amélioration significative entre 1990 et 2015** [14]. Elle est passée de 37 % en 1990 à 50 % en 2015. Cette évolution favorable s'observe également à 10 ans de suivi, avec une survie passant de 22 % en 1990 à 34 % en 2010. Ces avancées traduisent le **reflet d'une amélioration des stratégies thérapeutiques** : généralisation des réunions de concertation pluridisciplinaires, meilleure prise en compte de l'état nutritionnel, introduction de la radio-chimiothérapie concomitante dans les années 1990, puis des thérapies ciblées et de la radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité.

Ces résultats suggèrent que, malgré un pronostic globalement défavorable, l'efficacité des traitements s'est bien accrue au cours des dernières décennies [14].

2.3. Classification TNM et stadification des CCB

Le système de classification des tumeurs malignes « TNM » a été élaboré entre 1943 et 1952 par le chirurgien cancérologue Pierre Denoix (1912-1990).

Cette classification, largement reconnue et utilisée dans le milieu médical, permet d'évaluer la progression des cancers, aide les praticiens à définir le protocole thérapeutique et fournit des indications sur le pronostic. Les principes fondamentaux du système TNM s'appliquent à toutes les localisations tumorales [6].

Elle permet d'établir une classification clinique préthérapeutique (TNM ou cTNM) basée sur l'examen clinique, l'imagerie médicale et éventuellement la biopsie ; et une classification histopathologique postopératoire (pTNM) plus précise que la cTNM car elle repose sur l'observation microscopique des marges tumorales, de l'envahissement ganglionnaire et vasculaire. [6].

Chacune de ces classifications repose sur trois critères pour catégoriser l'extension anatomique de la maladie :

- La lettre « T », fait référence à la « **tumeur primitive** » et permet d'en caractériser la taille et l'extension locale.

Qu'il s'agisse de la classification clinique cTNM ou histopathologique pTNM, on peut observer pour les CCB :

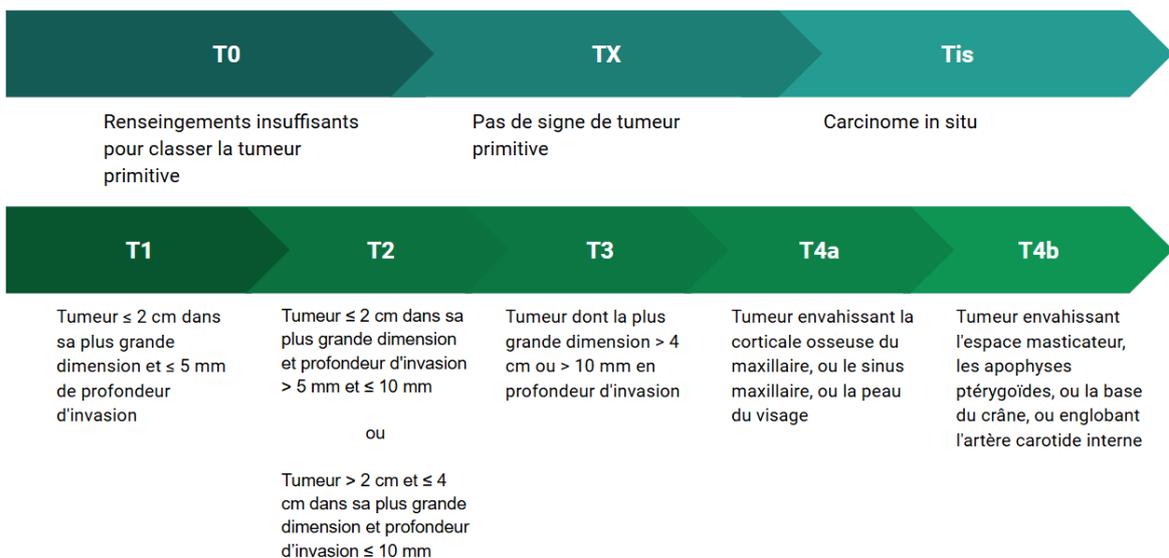


Figure 6 - Taille et extension des CCB.

- La lettre « N », provenant de l'anglais « Node » fait référence à l'**envahissement des ganglions lymphatiques** et précise l'absence ou la présence, ainsi que l'extension d'adénopathies régionales.

Après analyse histopathologique d'un curage cervical, on obtient pour les CCB une classification pTNM :

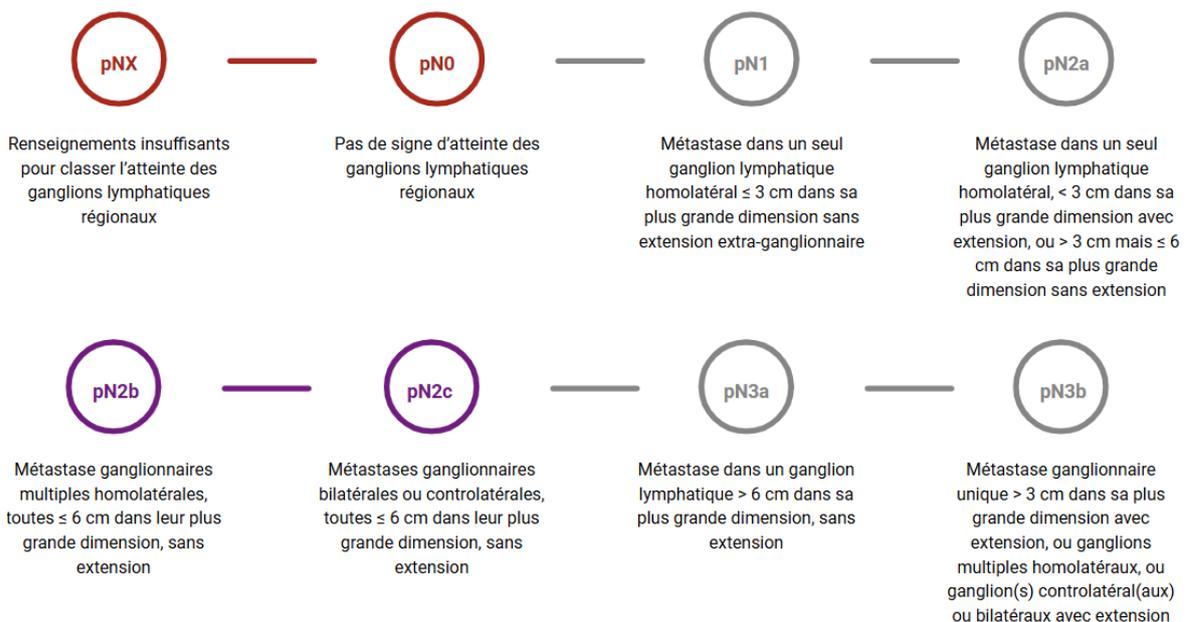


Figure 7 - Atteinte ganglionnaire dans les CCB.

- La lettre « M » pour « métastase » correspond à l'absence (M0) ou à la présence (M1) de métastase(s) à distance.

Après détermination des valeurs T, N et M, on attribue un **stade global** à la maladie pour décrire le degré de progression d'un cancer donné. Selon le stade, les traitements ne seront pas les mêmes (traitement(s) plus ou moins agressif(s) / uni- ou plurimodal / à visée curative, palliative).

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stade IVB	tous T	N3	M0
	T4b	tous N	M0
Stade IVC	tous T	tous N	M1

Tableau 1 - Groupement par stade des CCB.

2.4. Classification histologique des CCB

2.4.1. Tumeurs malignes de l'épithélium de revêtement

Le carcinome épidermoïde est le cancer **le plus fréquent** de la cavité buccale [15].

En France, le **carcinome épidermoïde de la cavité buccale (CECB)** représente 25 % des CE des voies aérodigestives supérieures [16]. L'incidence du CECB varie beaucoup d'un pays à l'autre, en fonction de la distribution inégale des facteurs carcinogènes, et peut-être aussi de différences de sensibilité à certains de ces facteurs de risque [8]. En France, il représente environ **96 %** de toutes les tumeurs malignes de cette région anatomique.

En 2018, les études épidémiologiques estimaient à 377 713 nouveaux cas par an dans le monde, faisant du CECB le 17^e cancer le plus fréquent dans le monde. Près d'un malade sur deux décède dans les 5 ans qui suivent le diagnostic, principalement en raison du diagnostic tardif (stade III / IV) [15].

Le CECB existe sous des formes cliniques[§] et topographiques variées. Ces dernières intéressent quasiment tous les éléments de la cavité buccale, dont la langue (30% des CECB), les lèvres (25 %), le plancher buccal (15 %), le palais (10 %), les gencives (10 %), les joues et la muqueuse vestibulaire (10 %) [8].

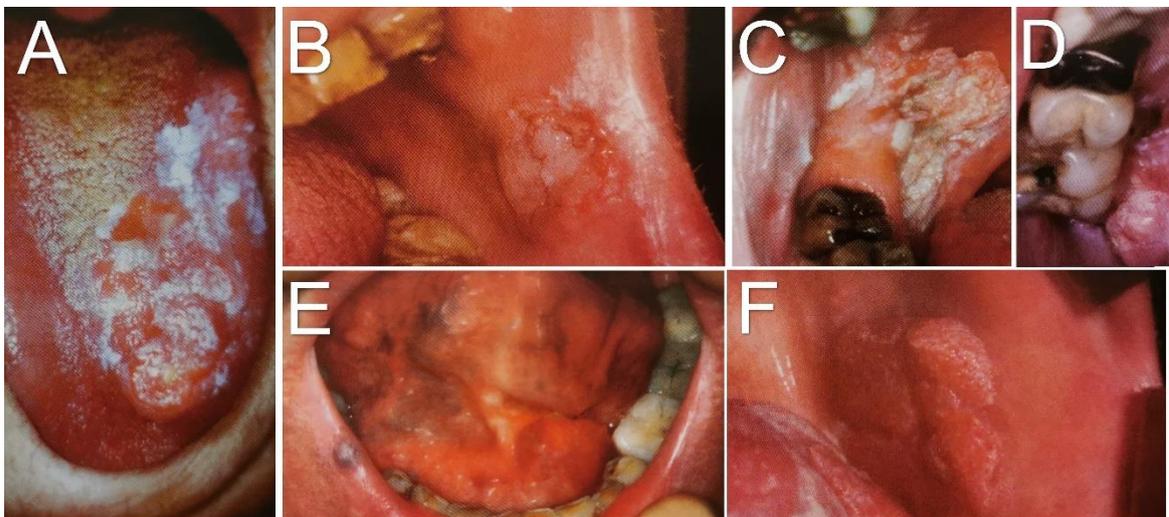


Figure 8 - Formes topographiques du CECB [8].

A : dos de la langue ; B : rétro-commissurale gauche des lèvres ; C : pilier antérieur droit et voile du palais ; D : gencive supérieure droite ; E : plancher latéral gauche ; F : joue gauche et langue.

2.4.2. Autres tumeurs malignes buccales

Les tumeurs malignes de la cavité buccale, en dehors du carcinome épidermoïde et de ses variétés, sont des tumeurs des tissus ou des os sous-jacents, des tumeurs d'organes voisins et des métastases de tumeurs nées à distance.

Moins fréquentes que le CECB, ces tumeurs représentent **moins de 10 %** de l'ensemble des CCB [8], mais leur nombre et leur **diversité plus élevés** posent parfois de difficiles **problèmes de diagnostic**.

Leur présentation exhaustive dépassant le cadre de ce travail, nous nous limiterons à certaines des formes les plus significatives sur le plan clinique :

[§] Section 3.1 Aspects cliniques, p.39

- Tumeurs malignes des tissus mous

Elles sont nombreuses, mais relativement rares au niveau des tissus buccaux. Parmi eux, on retrouve le fibrosarcome, le leiomyosarcome, le rhabdomyosarcome ou encore le liposarcome.

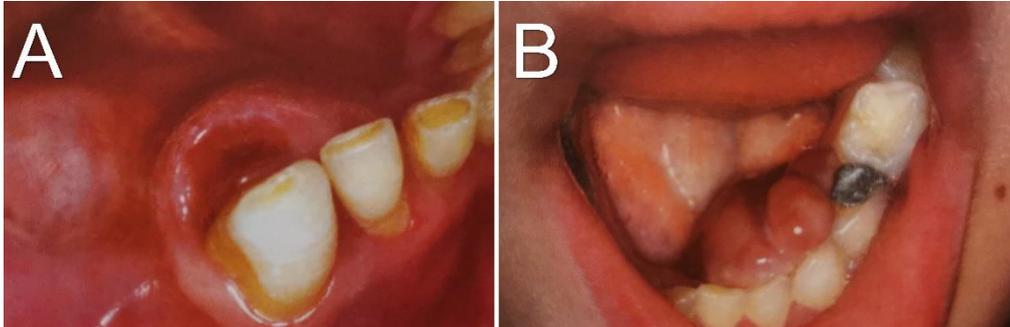


Figure 9 – Tumeurs malignes des tissus mous [8].
A : fibrosarcome du plancher buccal antérieur ; B : rhabdomyosarcome du plancher buccal antérieur.

- Tumeurs malignes de l'os et du cartilage

Parmi eux, l'ostéosarcome et le chondrosarcome se développent au sein ou à la périphérie des os maxillaires et envahissent plus ou moins rapidement les tissus voisins.



Figure 10 - Ostéosarcome mandibulaire (trigone rétro-molaire droit) [8].

- Tumeurs odontogènes malignes

De nombreuses lésions malignes dérivent des formations odontogènes. Elles restent cependant des tumeurs d'une grande rareté en raison de leur localisation exclusive à la région bucco-faciale. Leur aspect histologique peut s'avérer déroutant pour les non-spécialistes, et elles sont le plus souvent représentées par l'améloblastome malin, le carcinome améloblastique ou encore le fibrosarcome améloblastique.

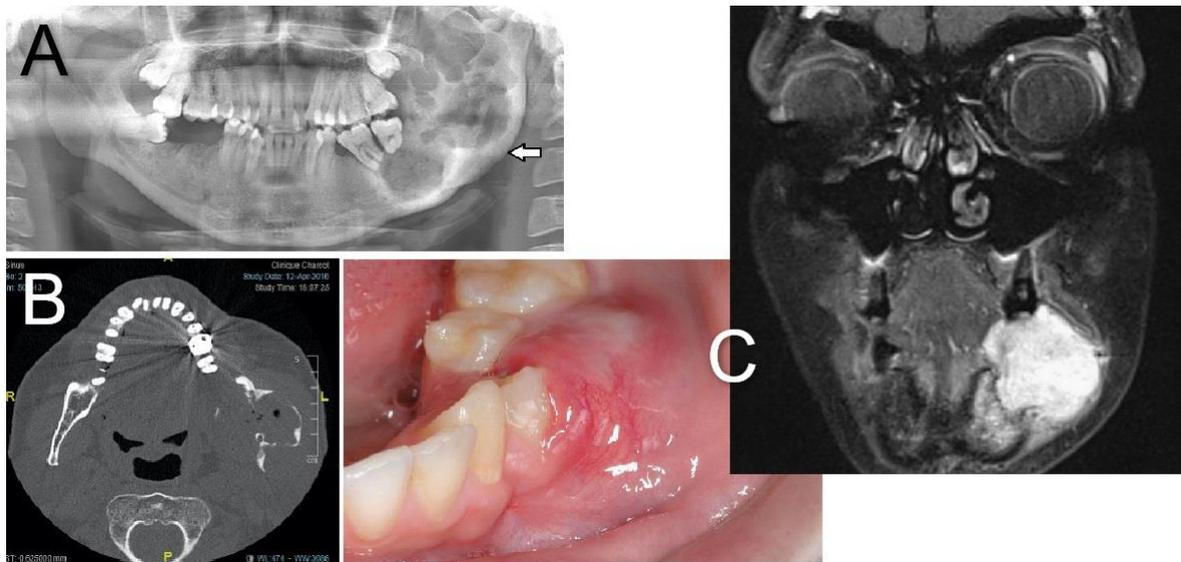


Figure 11 - Tumeurs malignes odontogéniques.

- A : panoramique d'un améloblastome mandibulaire gauche potentiellement malin [17] ;*
- B : scanner en coupe axiale d'un carcinome améloblastique de la branche montante gauche [18] ;*
- C : fibrosarcome améloblastique mandibulaire gauche (vue endo-buccal et IRM) [19].*

- Tumeurs salivaires

Ces tumeurs sont relativement peu fréquentes et la plupart sont d'origine épithéliale ou myoépithéliale. Les tumeurs des glandes salivaires accessoires sont moins fréquentes que celles des glandes principales, mais environ 50 % d'entre elles sont des tumeurs malignes.

Les plus fréquentes de ces tumeurs sont des carcinomes muco-épidermoïdes et des carcinomes adénoïdes kystiques.

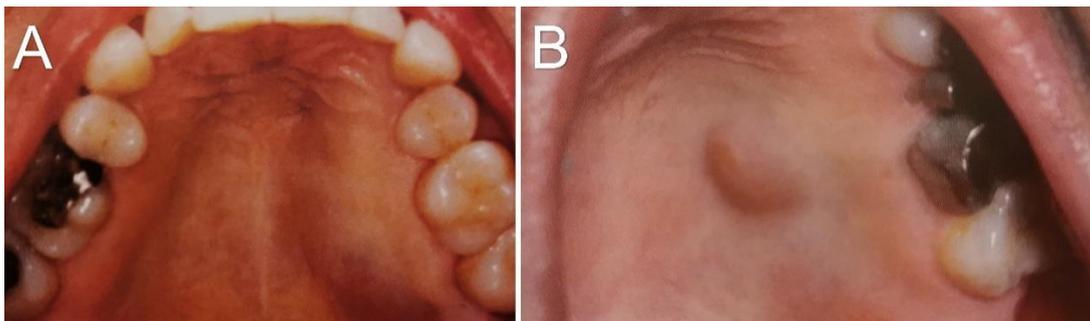


Figure 12 - Tumeurs salivaires [8].

- A : carcinome adénoïde kystique de l'hémi-palais gauche ; B : carcinome muco-épidermoïde de l'hémi-palais gauche.*

- Mélanomes

Les mélanomes buccaux sont relativement rares, mais leur haute malignité et leur très mauvais pronostic leur confèrent une importance considérable. Ils se présentent comme une pigmentation irrégulière allant du brun au noir. Elles se localisent habituellement sur la muqueuse palatine et les gencives des maxillaires, principalement chez les hommes.



Figure 13 - Mélanome superficiel extensif [8].

- Tumeurs vasculaires

Elles se développent par prolifération des cellules constituant les parois vasculaires. Parmi ces tumeurs, il convient de citer l'angiosarcome, très agressif malgré sa rareté, surtout au niveau de la cavité buccale ; et le sarcome de Kaposi, qui est le sarcome le plus fréquent de la cavité buccale.



Figure 14 - Sarcome de Kaposi de la langue [8].

- Tumeurs secondaires

Des tumeurs secondaires ou métastatiques peuvent se former à la suite d'une dissémination par voie hématogène d'une autre tumeur située à distance. Elles peuvent se manifester directement au niveau de la muqueuse buccale, ou indirectement lorsqu'elles intéressent d'abord les os, et en particulier la mandibule, avant de s'extérioriser relativement tardivement au niveau de la muqueuse gingivale et des tissus péri-maxillaires. Ces tumeurs situées à distance sont fréquemment des carcinomes ou des adénocarcinomes d'origine mammaire, broncho-pulmonaire, prostatique ou encore rénale.



Figure 15 - Métastases multiples linguales et cutanées péri-buccales d'un carcinome rénal [8].

- Affections orales à potentiel malin

Certaines lésions chroniques de la cavité buccale et des lèvres sont dites « à potentiel malin ». Dans **17 %** des cas, un **CECB** sera **secondaire à ce type de lésion** [20].

Ces pathologies buccales à risque de malignité sont le plus souvent dominées par les leucoplasies, dont la papillomateuse orale floride (ou leucoplasie verruqueuse proliférative), les érythroplasies et le lichen plan [15]. On retrouve également la kératose actinique labiale (ou chéilite actinique), les candidoses kératosiques et la fibrose orale sous muqueuse [1].

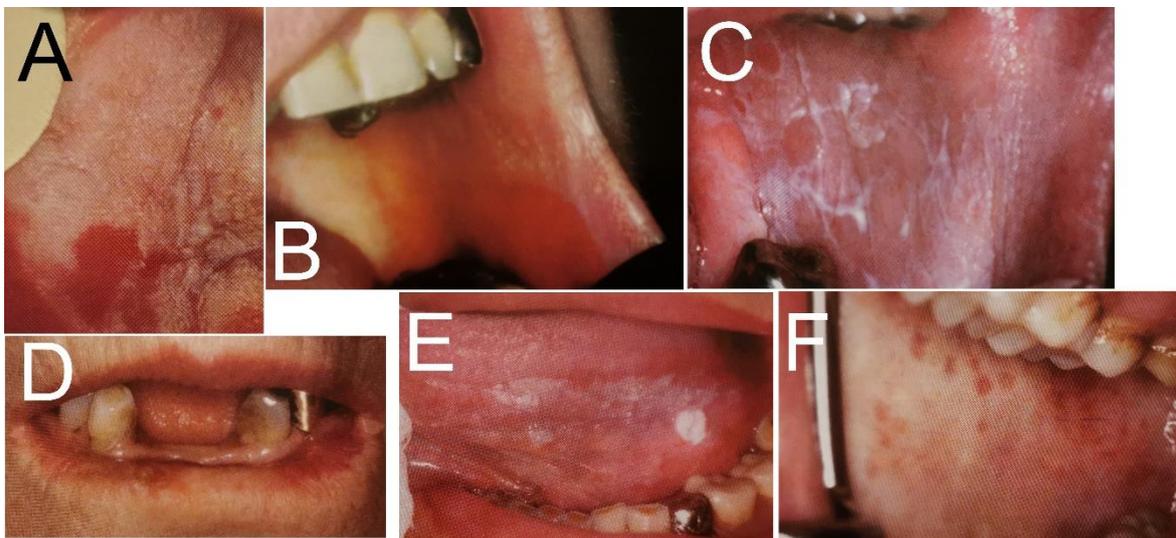


Figure 16 - Affections orales à potentiel malin [8].

A : leucoplasie verruqueuse proliférative de la joue droite ; B : lésion jugale gauche à type d'érythème persistant ; C : lichen plan buccal de la joue gauche ; D : chéilite actinique chronique (avec petit foyer de CE paramédian droit) ; E : kératose pelvi-linguale ; F : fibrose orale sous muqueuse de la joue droite.

2.5. Traitements conventionnels des CCB

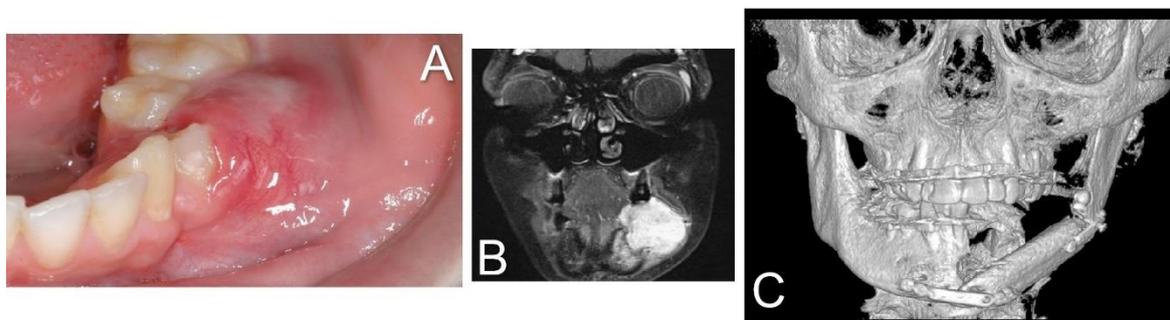
La prise en charge thérapeutique est définie, en accord avec le patient, sur la base de l'avis rendu en RCP. **Trois modalités de traitements** sont principalement utilisées pour traiter les CCB : la **chirurgie**, la **radiothérapie** et les **médicaments anticancéreux systémiques** (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés **seuls ou associés** entre eux.

Le choix précis du traitement sera effectué en fonction de l'organe concerné, de la localisation précise de la tumeur sur cet organe, du type histologique, du stade (classification TNM), du grade (degré d'agressivité). D'autres éléments seront également pris en considération tels que la morbidité relative de chaque traitement, la condition physique du patient ou encore son état nutritionnel [5].

Il est essentiel d'interrompre la consommation de tabac et/ou d'alcool afin de réduire le risque de complication notamment pendant, et après, les traitements [16].

2.5.1. Chirurgie

La chirurgie peut être le traitement de première intention lorsqu'elle permet l'exérèse complète de la tumeur. Dans certaines situations, un **curage ganglionnaire** est également effectué. Il permet l'exploration microscopique des ganglions et donne une information pronostique importante. La chirurgie peut être **associée à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie** pour augmenter l'efficacité du traitement et/ou limiter les séquelles fonctionnelles de l'organe concerné. La chirurgie peut également être **réparatrice**, soit immédiatement, soit dans les semaines qui suivent la **chirurgie d'exérèse**, du fait de son caractère souvent mutilant d'un point de vue esthétique et fonctionnel [5].



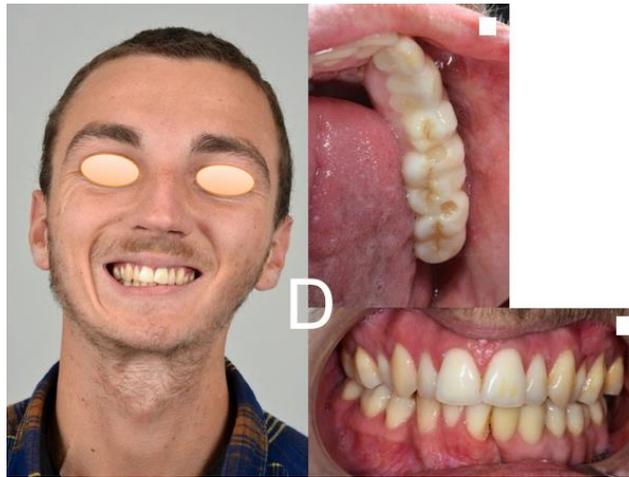


Figure 17 - Traitement chirurgical d'un CCB (fibrosarcome améloblastique mandibulaire gauche) [19].
 A : vue endobuccale préchirurgicale ; B : IRM préchirurgicale ; C : CBCT postchirurgical en vue frontale (lambeau fibulaire) ;
 D : Photos de la face et endo-buccale après multiples chirurgies (greffes osseuses, adipocytes, vestibuloplasties, implantologie dentaire) et bridge trans-vissé.

2.5.2. Radiothérapie

La radiothérapie repose sur l'emploi de rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses, tout en préservant autant que possible les tissus sains et les organes voisins.

La radiothérapie peut cibler la tumeur et/ou les chaînes ganglionnaires du cou. Elle peut être utilisée **seule ou en association** avec la chimiothérapie et/ou la chirurgie ; dans ce cas, elle a pour but d'augmenter l'efficacité du traitement ou de diminuer les séquelles fonctionnelles.

Elle est parfois utilisée pour **traiter certains symptômes** provoqués par la maladie comme, par exemple, les douleurs liées aux métastases osseuses.

Différentes techniques de traitement radiothérapeutique peuvent être utilisées. Parmi elles, la **radiothérapie externe** consiste à délivrer avec un accélérateur de particules la dose de rayons nécessaire à la destruction de la tumeur [5] ; ou encore la **curiethérapie interstitielle** qui consiste en l'introduction de fils radioactifs dans la tumeur [21].

2.5.3. Médicaments systémiques

Il s'agit de traitements systémiques qui ont un effet sur l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et n'ont pas été repérées lors du diagnostic. On distingue la **chimiothérapie** et la **médecine de précision (ou personnalisée)** qui regroupent la thérapie ciblée et

l'immunothérapie. Les thérapies ciblées regroupent les anticorps monoclonaux (-*mab*, utilisés également en immunothérapie) et les médicaments à petites molécules (-*mib* ou -*nib*) [22].

Les **chimiothérapies** agissent sur les mécanismes de la division cellulaire. Lorsque ces médicaments anticancéreux sont en association avec une radiothérapie, on parle de radiochimiothérapie en concomitance. L'association **concomitante** de ces deux modalités thérapeutiques induit un effet synergique qui améliore les taux de réponse aux traitements, le taux de survie et le contrôle local de la maladie [23].

Utilisées seules, avant une chirurgie ou une radiothérapie, on parlera de chimiothérapie **néoadjuvante**. Cette chimiothérapie sera en réalité une polychimiothérapie puisque plusieurs molécules seront toujours combinées [5].

Les **thérapies ciblées** bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses, à savoir la croissance ou la propagation de la tumeur. Pour ce faire, elles interfèrent avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses [24].

L'**immunothérapie** vise à restaurer l'efficacité du système immunitaire en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, pour lui permettre d'éliminer les cellules cancéreuses [25].

2.6. Effets indésirables des traitements conventionnels

2.6.1. Chirurgie

Toute intervention chirurgicale comporte des effets indésirables (EI) à court terme. Ils sont le plus souvent réversibles et peuvent parfois nécessiter une reprise chirurgicale, ce qui prolonge la durée d'hospitalisation. Ils peuvent se manifester immédiatement après l'intervention ou quelques jours plus tard. Ils sont le plus souvent temporaires.

On distingue donc des EI à **court terme**, en général anticipés (et donc expliqués avant l'opération), et des complications **plus tardives** [5] :

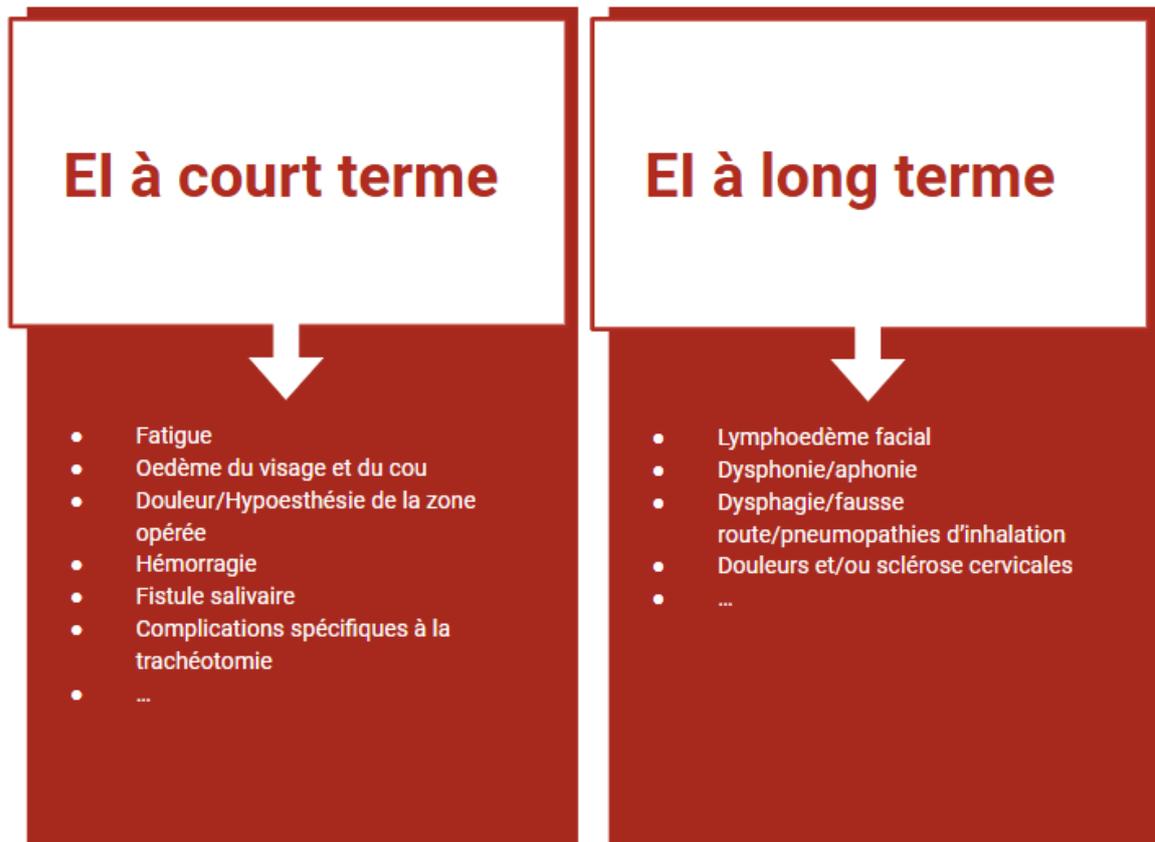


Figure 18 - Effets indésirables de la chirurgie.

2.6.2. Radiothérapie

Les EI de la radiothérapie varient selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée, ainsi que la sensibilité et l'état général du patient.

On distingue des effets indésirables **immédiats (aigus ou précoces)** qui surviennent pendant le traitement et qui régressent les semaines suivantes, et les EI **tardifs** qui peuvent apparaître plusieurs mois, voire plusieurs années, après la fin du traitement [5] :

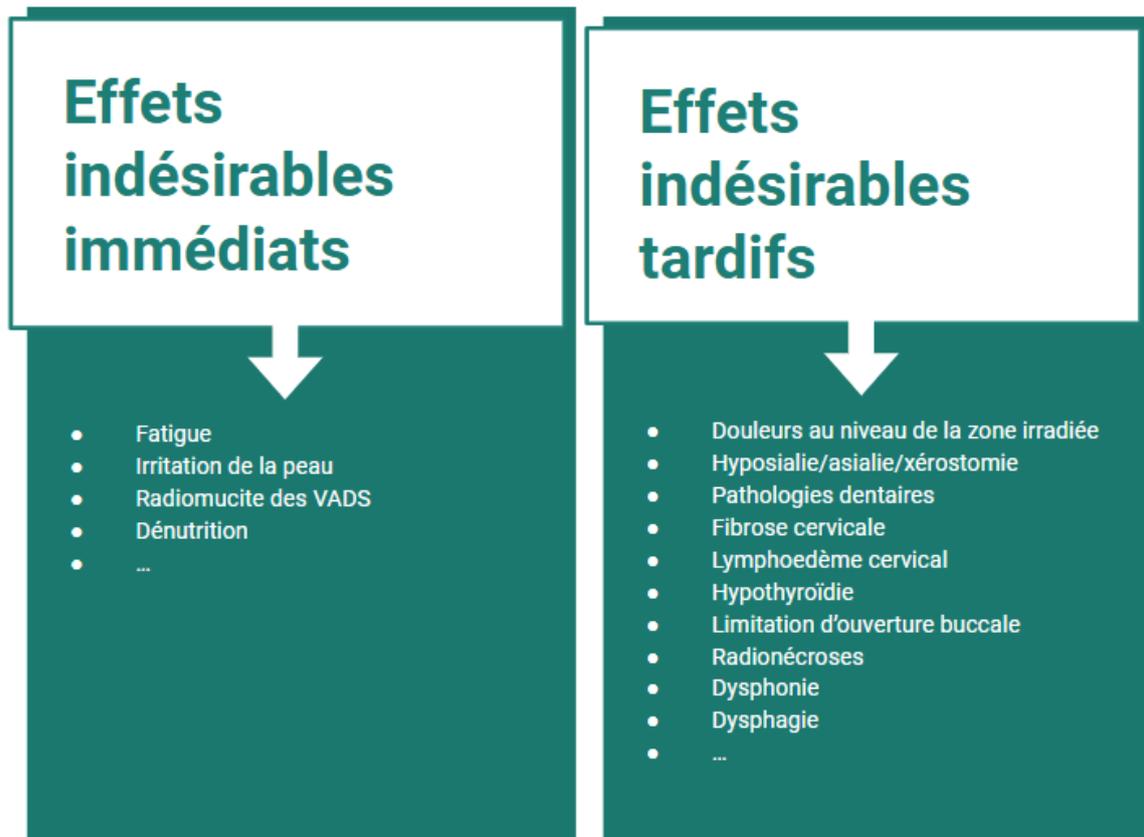


Figure 19 - Effets indésirables de la radiothérapie.

2.6.3. Médicaments systémiques

Les EI des traitements médicaux varient selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes les recevant.

Contrairement aux chimiothérapies, les thérapies ciblées sont conçues pour épargner les cellules saines. Elles ne sont cependant pas exemptes d'EI.

De même, les traitements d'immunothérapies spécifiques sont à l'origine d'EI liés à l'activité du système immunitaire, élevée ou excessive, qui provoque une inflammation de divers organes du corps et peut entraîner des réactions auto-immunes.

Les EI les plus fréquents de ces médicaments sont présentés ci-dessous [5, 22].

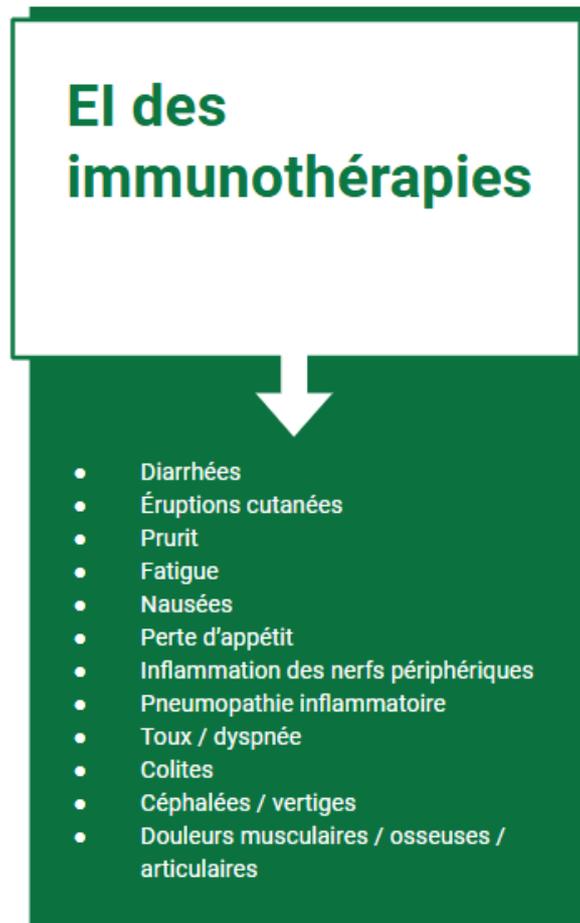
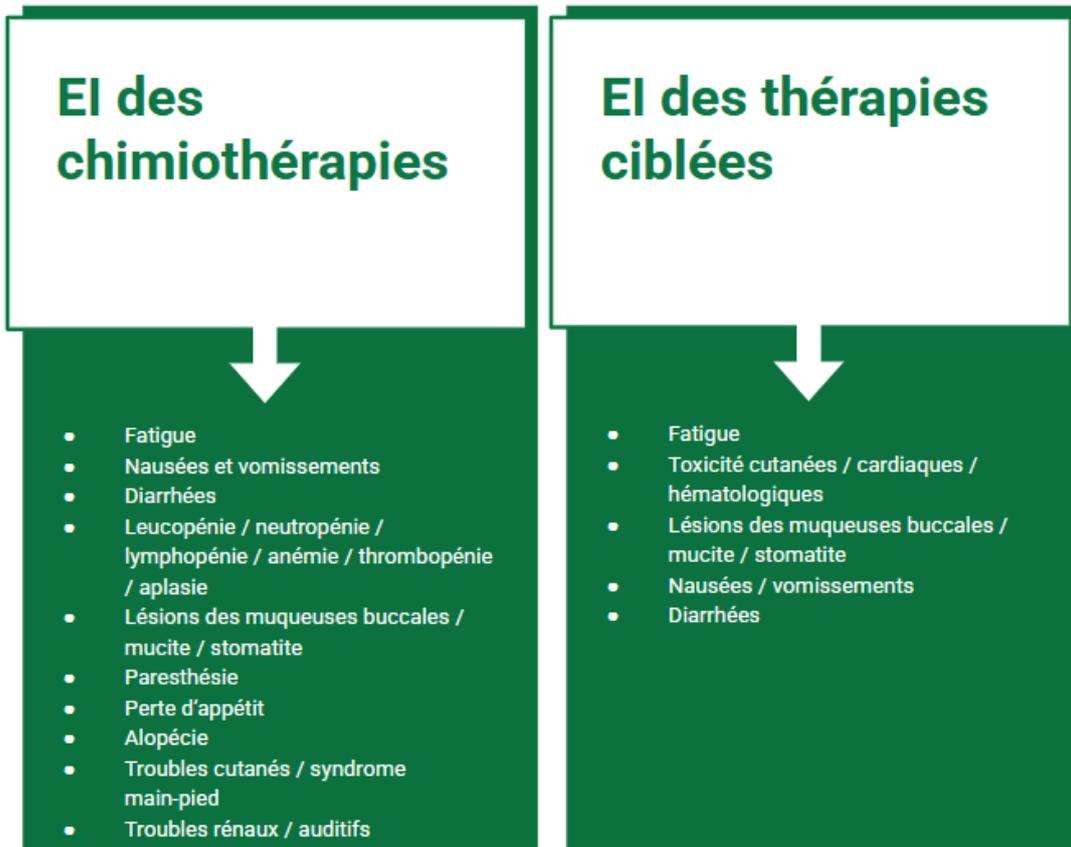


Figure 20 - Effets indésirables des médicaments systémiques.

Face à la complexité des cancers de la cavité buccale, une prise en charge multidisciplinaire associant chirurgie, radiothérapie et traitements systémiques s'avère nécessaire. Si ces stratégies thérapeutiques ont permis des avancées majeures, leur efficacité demeure largement conditionnée par un diagnostic précoce et une préparation bucco-dentaire adaptée afin de limiter les complications associées aux traitements conventionnels.

Dans ce contexte, le chirurgien-dentiste joue un rôle clé à toutes les étapes du parcours de soins. Il est en première ligne face aux lésions suspectes, ce qui en fait un acteur essentiel pour optimiser la prise en charge des patients atteints de cancers buccaux et en améliorer le pronostic.

La suite de ce travail s'attachera donc à explorer en détail l'implication du chirurgien-dentiste dans le parcours de soin de la personne ayant un cancer de la cavité buccale, et plus largement, aux cancers des voies aérodigestives supérieures.

Partie II Rôle du chirurgien-dentiste en oncologie

Le cancer est une priorité en matière de santé publique.

Dans le cadre de la lutte contre cette maladie, et plus spécifiquement des cancers des voies aérodigestives supérieures (**VADS**), il est indéniable que les 48 459 chirurgiens-dentistes français répertoriés par l'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes au 3 mars 2025 [26] occupent une position cruciale.

En effet, l'article L4141-1 du *Code de la Santé Publique* définit la pratique du chirurgien-dentiste comme allant au-delà de la dentition et des gencives, mais incluant l'ensemble de la bouche et des tissus attenants donc, les lèvres (vermillon et partie endo-buccale), la partie mobile de la langue, le plancher buccal, le palais (dur et mou), les muqueuses des joues, voire même les amygdales (qui représentent un site important en matière de cancer) [27, 28].

Bien que le nombre de patients par praticien varie considérablement d'une région à l'autre, des données révèlent que la moyenne, en 2022, était d'environ 815 patients pour un total de 35 712 spécialistes (chirurgie dentaire, chirurgie orale, médecine bucco-dentaire) [29]. Ces chiffres suggèrent une quantité de consultations journalière considérable permettant, entre autres de **dépister** et d'**accompagner** rapidement le patient dans son parcours de soins, grâce à des **diagnostics précoces** [27].

Le chirurgien-dentiste va aussi pouvoir jouer un rôle essentiel grâce à la **prévention** et l'**information** (notamment aux facteurs de risque) ; dans la **mise en état buccal** préalable à l'ensemble des traitements du cancer, qu'il s'agisse de la chirurgie, des traitements anticancéreux et des traitements radiothérapeutiques ; dans la **surveillance bucco-dentaire** au cours du suivi carcinologique ; dans le **traitement des séquelles/complications** chirurgicales et des autres traitements comme la radiothérapie ; dans la **réhabilitation (prothétique)** et l'**amélioration de la qualité de vie**.

1. Prévention primaire

Le chirurgien-dentiste intervient dans un premier temps pour **éviter ou réduire la survenue ou l'incidence de la maladie** en évaluant les conduites individuelles à risque du patient [27].

Le principal facteur de risque est de loin l'association du tabac et de l'alcool [12].

La consommation tabagique s'évalue en unité-paquet-année, et le risque de développement de CCB augmente avec la durée d'exposition et plus particulièrement à partir de 20 paquets-années (1 paquet de 20 cigarettes par jour pendant 20 ans). Inversement, après 20 ans d'arrêt, le risque n'est plus significativement différent des personnes non fumeuses [12].

L'alcool ne semble pas jouer un rôle carcinogène direct, mais plutôt celui de potentialisateur du tabac. L'éthanol induisant une atrophie de l'épithélium buccal, il favorise la pénétration ainsi que la solubilisation des métabolites carcinogènes du tabac. L'acétaldéhyde, premier métabolite de l'éthanol, a cependant été décrit comme agent cancérigène chez l'animal et souligne son possible rôle chez l'humain [30].

Le rôle carcinogène du virus du papillome humain (HPV) 16 et 18 dans le développement de certains cancers des VADS est désormais admis. En effet, 15 à 20 % de ces cancers touchent des adultes jeunes non-buveurs et non-fumeurs, mais pouvant être en lien avec une infection par l'HPV [12].

Le rôle de l'HPV semble surtout impliqué dans les cancers de l'oropharynx et plus particulièrement de l'amygdale, avec plus de 80 % de cancers de l'oropharynx HPV positifs selon les études. Bien que l'HPV dans les CCB ne semble concerner qu'une minorité des cas, il est cependant bon de rappeler que la vaccination des jeunes âgés de 11 à 19 ans prévient jusqu'à 90 % des infections à HPV (proche de 100 % lorsqu'elle est effectuée avant le début de la vie sexuelle) [31].

Les carences vitaminiques sembleraient être impliquées dans la survenue des cancers des VADS. Souvent retrouvées chez le patient éthylique chronique, les carences en vitamines C et A pourraient avoir un rôle dans la survenue de cancer. Le déficit en acide rétinoïque entraînerait une anomalie de maturation du tissu épithélial, favorisant ainsi la survenue de cancer. Inversement, la consommation de fruits et légumes a été avancée comme facteur protecteur. Même si elles sont relatives, leurs actions antioxydantes, antiprolifératives et immunostimulantes pourraient avoir un rôle dans la diminution du risque des CCB. Au-delà de la prévention contre la maladie carieuse, la réduction de la consommation d'aliments sucrés, mais aussi gras et ultra-transformés, apparaît également nécessaire dans la lutte contre le cancer [30].

2. Prévention secondaire

La prévention secondaire cible les personnes qui présentent des **conduites à risque déjà installées** (consommateurs de tabac et d'alcool par exemple) et vise à les **inciter à réduire ces habitudes**. À cet égard, on sait que l'arrêt du tabac réduit

considérablement le risque des cancers associés, même après un laps de temps relativement court. De plus, les consommations de tabac et d'alcool étant souvent associées, une réduction de ces risques est possible même par une action partielle. Par exemple, si un patient accepte de réduire sa consommation d'alcool sans modifier ses habitudes de fumeur, on aura déjà réduit son risque de développer un cancer des VADS [27].

N'oublions pas aussi que les patients les plus à risque de développer un cancer des VADS restent les patients qui ont déjà développé un cancer primaire. Ce risque s'accroît de 3 à 7 % par an [32].

Enfin, il convient de suivre avec attention toutes **lésions à risques**, en particulier chez les patients qui présentent une dépendance alcoolo-tabagique. Les lésions itératives, telles que des ulcérations traumatiques chroniques, sont reconnues comme facteurs favorisant à long terme la survenue de CCB. Le **traitement préventif** de ces lésions est donc **impératif** et consiste en la suppression de la cause, comme la bonne adaptation d'une prothèse dentaire traumatique. Au-delà de la suppression de la cause traumatique, il est également nécessaire d'**établir un suivi du patient** afin de s'assurer de la **disparition définitive de la lésion** [27].

3. Dépistage et diagnostic des CCB

Comme mentionné dans les parties précédentes[§], le développement des cancers de la cavité buccale se fait majoritairement après l'évolution d'une dysplasie en carcinome in situ puis en carcinome épidermoïde infiltrant^{§§} [12].

Encore aujourd'hui, les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale restent majoritairement **diagnostiqués à un stade tardif**, entraînant un **pronostic sombre**, et faisant de leur détection et dépistage précoce un **enjeu crucial** pour les malades et les professionnels de santé dont le chirurgien-dentiste [15].

Le carcinome épidermoïde est parfois découvert fortuitement au cours d'un examen médical systémique, ou le plus souvent à l'occasion de soins dentaires. Les malades ne consultent que très tardivement pour la tumeur en elle-même qui reste **très longtemps indolore**, et ne se révèle que de façon **sporadique**, par une simple **gêne**, un **saignement**, ou l'apparition d'une **adénopathie cervicale** [8].

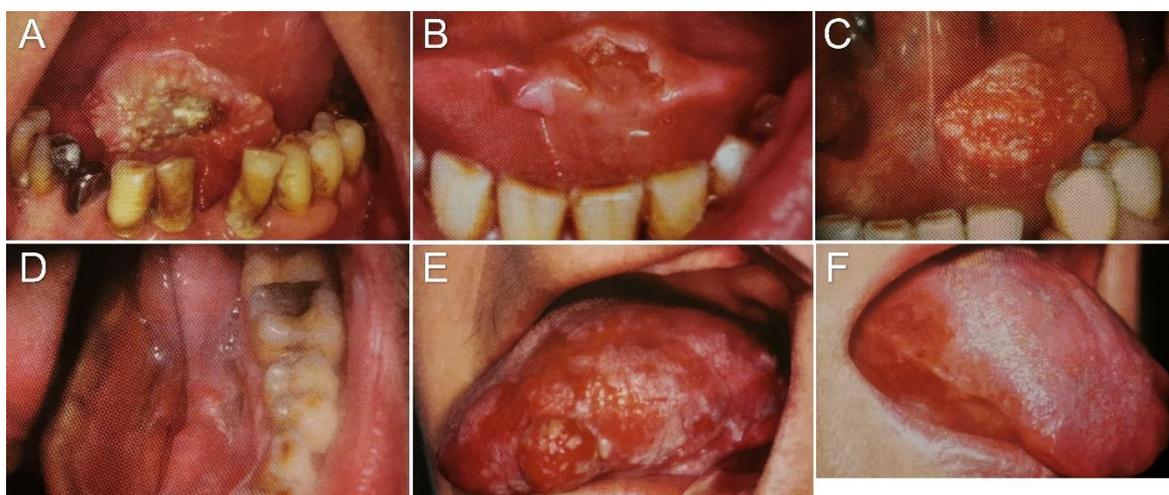
[§] Section 2.4.1 Tumeurs malignes de l'épithélium de revêtement, p.23

^{§§} Figure 1, p.15

Chez les patients suivis régulièrement, toute **lésion persistante malgré un traitement étiologique, ou présentant un changement d'aspect**, doit être surveillée de près. [27].

3.1. Aspects cliniques

Les CECB peuvent se présenter sous **différentes formes cliniques**, dont les plus classiques sont la forme **ulcéreuse, végétante et ulcéro-végétante**. D'autres formes, plus atypiques, existent : **fissuraire**, en **nappe superficielle**, ou encore des formes **non ulcérées** simplement **érythémateuses** ou **kératinisées blanchâtres**, reliquat de l'état antérieur à la phase invasive [8].



*Figure 21 - Formes cliniques du CECB [8].
A : ulcéro-végétante ; B : ulcéreuse ; C : végétante ;
D : fissuraire ; E : en nappes ; F : non ulcérée.*

Ces divers aspects sont attribuables à des variations de l'état de l'épithélium de revêtement. Celui-ci peut être détruit (ulcération), envahi (kératose, verrucosité, mosaïque), ou même demeurer intact dans le cas d'une extension sous-muqueuse d'une tumeur dont la zone d'origine est cachée (exemple des cryptes amygdaliennes). Ces différentes manifestations cliniques s'expliquent aussi par l'invasion tumorale dont la direction dominante peut être verticale en profondeur, horizontale en surface ; par la variabilité de la kératinisation et de la nécrose ; et par la nature du stroma qui peut être plus ou moins abondant, plus ou moins vascularisé, œdémateux et inflammatoire, ou au contraire fibreux [8].

3.2. Motif de consultation et examen clinique : les signes d'alerte

Le (ou les) motif(s) de consultation du patient peuvent être à la fois des **signes subjectifs et/ou objectifs** [8, 12, 33] :

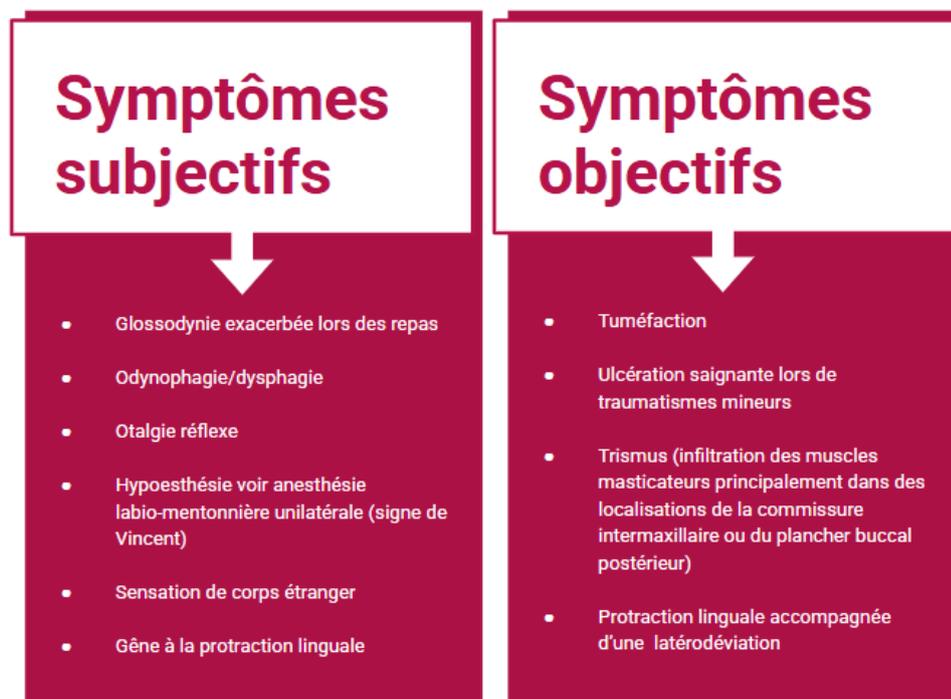


Figure 22 - Symptômes évocateurs des CECB.

Que ces symptômes (signalés spontanément par le patient ou à la demande du spécialiste) soient présents ou non, l'**examen clinique** de la cavité buccale doit être **rigoureux**, en particulier si des lésions des muqueuses sont présentes.

L'examen clinique comporte [27] :

- Un **examen exo-buccal** comprenant en particulier l'**analyse des aires ganglionnaires**.

À cet égard, toute **adénopathie** doit être caractérisée par sa **taille**, sa **consistance**, sa **mobilité** et son caractère plus ou moins **douloureux**.

Les caractéristiques cliniques en faveur d'adénopathies d'origine maligne sont les suivantes [34] :

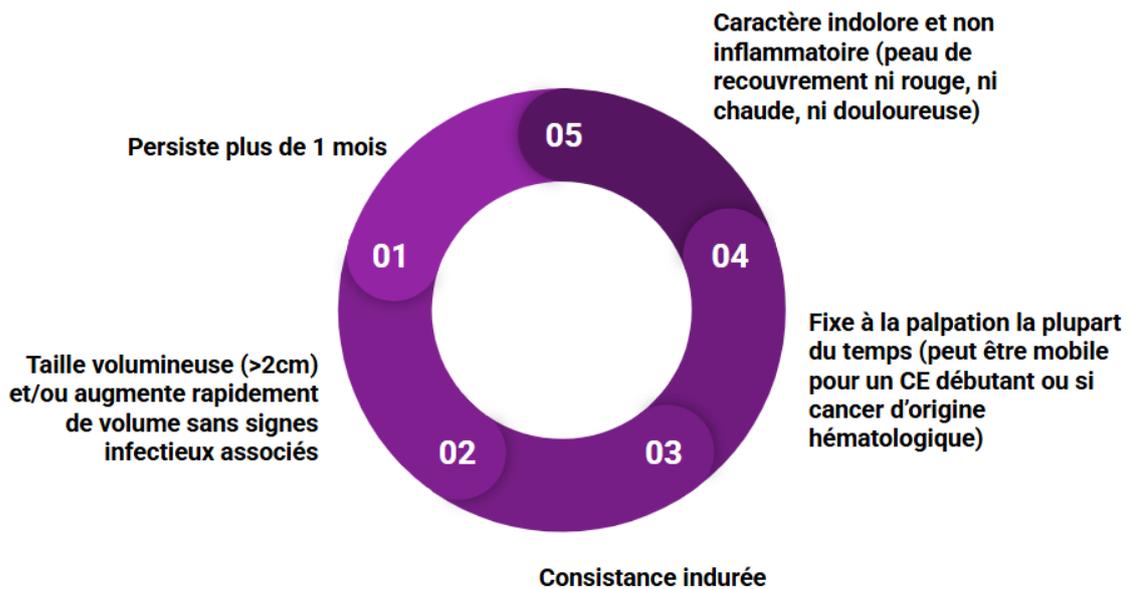


Figure 23 - Éléments évocateurs d'adénopathies malignes.

Les aires ganglionnaires concernées seront principalement l'**aire submentale (IA)** et les **aires submandibulaires (IB)** du fait de la **lymphophilie importante des carcinomes épidermoïdes** et du drainage lymphatique vers le plancher buccal [12].

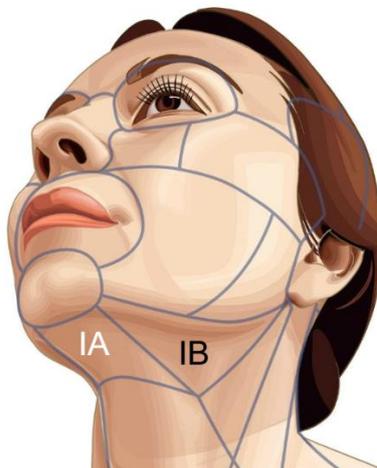


Figure 24 - Aires ganglionnaires IA et IB.
(Illustration : [7])

- L'**examen endo-buccal complet** des structures de la cavité buccale et dont toute **lésion** devra être caractérisée par son **aspect**, sa **forme**, sa **couleur**, ses **dimensions**, sa **consistance**, sa **mobilité**, son caractère **douloureux** et **hémorragique** [27].

Outre l'aspect visuel des CCB et notamment du CECB, la **palpation** par le praticien est vraiment **primordiale** puisqu'elle permet généralement d'objectiver un **saignement au contact**, des **bords irréguliers, surélevés et indurés**, qui témoignent de l'**infiltration sous-muqueuse** d'une tumeur [8].

Le **retentissement général** doit également être évalué. L'**anorexie** est fréquente et responsable de **pertes de poids importantes**. La **recherche de comorbidités** chez les patients **alcoolo-tabagiques** est également nécessaire [12].

Enfin, il convient de souligner que, bien que l'examen clinique soit essentiel, il ne peut en réalité que suspecter une pathologie inquiétante ou déjà maligne. **Seul l'examen histologique après biopsie peut permettre un diagnostic précis** et permettre d'entreprendre les traitements oncologiques [27].

4. Bilan et soins bucco-dentaires préthérapeutiques

Comme mentionné précédemment[§] le bilan préthérapeutique prévoit un **examen clinique** et un **cliché panoramique** par le chirurgien-dentiste.

L'objectif de ce bilan bucco-dentaire est également de pouvoir réaliser les soins indispensables à l'**élimination de foyers infectieux buccodentaires (FIBD)**, avérés ou potentiels, **avant l'instauration des traitements contre le cancer** [35]. En effet, ces thérapeutiques sont **susceptibles de favoriser ou d'aggraver un processus infectieux**. De plus, la gestion des FIBD pendant, ou à la suite, d'une thérapeutique contre le cancer **peut majorer le risque d'ostéonécrose**. Il s'agit d'une **complication fréquente, difficile à traiter**, et dont les **conséquences** sont parfois **lourdes** pour le patient^{§§} [8].

La Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) et l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) proposent un ensemble de référentiels permettant de guider la prise en charge bucco-dentaire par le chirurgien-dentiste.

4.1. Généralités

Tout d'abord, quel que soit les traitements anti-cancéreux envisagés, le patient doit être informé par le praticien de l'importance d'une **hygiène bucco-dentaire et prothétique** (le cas échéant) **approprié**, comprenant [36, 37]:

[§] Section 1.3 Bilan initial du malade, p.16

^{§§} Section 7 Gestion des ostéonécroses, p.46

- Le **brossage** des dents : 3 fois par jour après les repas ; brosse à dents souple ou postchirurgicale ; dentifrice sans menthol ;
- Le **nettoyage des prothèses** : 3 fois par jour ; brosse pour prothèse ; à l'eau savonneuse.

Ces conseils sont les mêmes que ce soit avant, pendant ou après les traitements.

4.2. Radiothérapie

Avant l'instauration de la radiothérapie, les **appareils orthodontiques multi-attaches** sont systématiquement déposés. Une contention orthodontique peut toutefois être mise en place si nécessaire [36, 37].

Pour l'élimination des FIBD, si des **soins conservateurs** sont possibles, que le patient semble observant avec une **hygiène bucco-dentaire (HBD) satisfaisante**, le chirurgien-dentiste pourra s'orienter vers une attitude conservatrice (soins d'odontologie conservatrice, traitements/retraitements endodontiques). A contrario, si le patient manque d'observance, que l'HBD n'est pas satisfaisante ou tout simplement si les soins conservateurs sont impossibles (dent(s) non-conservable(s)), les avulsions dentaires seront préconisées [36].

En cas d'**avulsion**, le chirurgien-dentiste doit s'informer sur la **dose d'irradiation** reçue par le maxillaire et/ou la mandibule. Si elle est inférieure à 30 Gy (risque de radionécrose faible), il n'y a pas de précautions particulières à prendre et les avulsions auront lieu indépendamment du délai avant radiothérapie [35].

Si l'irradiation du maxillaire et/ou de la mandibule est supérieure à 30 Gy (risque majeur de radionécrose), les avulsions devront être entreprises au plus tôt et de façon à ce que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant le début de la radiothérapie (environ 3 semaines pour des avulsions complexes et 2 semaines pour des avulsions simples) [36].

Si ce délai ne peut être respecté, ou obtenu par un report de la radiothérapie, alors les avulsions ne seront programmées et réalisées qu'après la radiothérapie[§].

Une gouttière dentaire de fluoruration (**fluoroprophyllaxie**) sera réalisée [5] pour lutter contre la maladie carieuse majorée par l'hyposialie voire de l'asialie radio-induite. Cette fluoroprophyllaxie sera réalisée au démarrage du traitement radiothérapeutique, par application d'un gel hyperfluoré (20 000 pm de fluor) dans la gouttière thermoformée, tous les soirs après le brossage pendant 5 min.

[§] Section 6 Soins bucco-dentaires post-thérapeutiques (prévention tertiaire), p.45

Concernant la **curiethérapie**, elle nécessitera la réalisation d'une gouttière de **protection plombée** ou d'un **espaceur** en collaboration avec le prothésiste dentaire [38]. Ces dispositifs seront portés durant toute la durée de la curiethérapie [36].

4.3. Médicaments systémiques

Les directives seront souvent **les mêmes que pour la radiothérapie**, notamment pour la chimiothérapie du fait de leur association très fréquente (radio-chimiothérapie concomitante) dans le traitement des CCB (et plus largement des cancers des VADS) [8, 39].

Lorsque la localisation de la tumeur n'intéresse pas les VADS, les soins bucco-dentaires (**SBD**) sont principalement tributaires du **caractère aplasiant ou non de la chimiothérapie** [39]. Si la chimiothérapie à venir est peu, voire pas aplasiant, les SBD sont réalisés dès que possible. Si elle est fortement aplasiant, les soins seront réalisés 2 semaines avant le début du traitement. Si le respect de ce délai n'est pas possible, il convient d'en discuter avec l'oncologue afin d'envisager un report de la chimiothérapie ; ou de réaliser les soins en inter-cure ; ou immédiatement, sans tenir compte des deux semaines préconisées [37].

5. Soins bucco-dentaires perthérapeutiques

5.1. Généralités

Le chirurgien-dentiste est responsable de la **gestion de certaines complications** très fréquentes des thérapeutiques anti-cancéreuses liées principalement à la radiothérapie et aux chimiothérapies. La **radiomucite buccale aiguë** et les **lésions buccales de la chimiothérapie/thérapie ciblée** ont un aspect clinique très proche sinon identique, et les grandes lignes de leur prise en charge sont les mêmes [8].

Elle est essentiellement symptomatique et sera fonction du grade de la mucite* et reposera sur des bains de bouche alcalins (bicarbonate de sodium), l'application topique d'anesthésique de surface, d'anti-inflammatoires en bain de bouche, d'antalgiques par voie systémique. L'alimentation sera également adaptée en étant semi-liquide, non acide, peu salée et peu épicée. L'hydratation en eau doit également être fréquente. En cas de douleurs et de dysphagie trop importante, il peut être recommandé de recourir à une mise au repos buccal par sonde naso-cœsophagienne ou par voie parentérale [8, 40].

* Voir **Annexe 2**, p.76

Les lésions buccales peuvent se compliquer de surinfections bactériennes, mycosiques (candidoses) ou virales qui devront faire l'objet d'un traitement médicamenteux adapté [40].

Les mucites sont le plus souvent des événements aigus qui ont tendance à disparaître progressivement après l'arrêt des traitements contre le cancer [8].

5.2. Chimiothérapies

Les **actes invasifs** (avulsions) pour un patient sous chimiothérapie aplasante ne seront réalisés **qu'en cas d'urgence** et après connaissance d'un **bilan biologique** (hémogramme, hémostase). L'intervention aura lieu pour un taux de polynucléaires neutrophiles (PN) > 500 par mm³ et de plaquettes > 50 000 par mm³ ; sinon, elle pourra être soit temporisée par antibiothérapie [37] ou réalisée, mais sous antibioprophylaxie poursuivie jusqu'à cicatrisation muqueuse [35].

Il conviendra pour chaque situation de prendre la décision thérapeutique au cas par cas, en pesant le rapport bénéfice/risque avec le médecin prescripteur, qui pourra éventuellement proposer une suspension du traitement.

Enfin, en dehors des situations d'urgence, les soins pourront être réalisés dans une phase de normalité des PN [35].

6. Soins bucco-dentaires post-thérapeutiques (prévention tertiaire)

L'objectif est de **diminuer l'incidence des complications** et d'**atténuer les effets et les séquelles** du cancer ou de ses traitements [27].

6.1. Radiothérapie

La prévention/gestion des **complications musculaires** (telle que la limitation d'ouverture buccale) associées aux muscles masticateurs et/ou aux articulations temporo-mandibulaires en zone d'irradiation se fera par la prescription de séances de kinésithérapie (mécanothérapie passive/active) [36].

La **fluoroprophylaxie**, en plus de l'HBD, fera l'objet d'une surveillance clinique et éventuellement radiologique tous les 6 mois. En effet, à des doses d'irradiation > 30 Gy, la fluoroprophylaxie sera à vie. Si l'irradiation est < 30 Gy, elle sera de 2 ans minimum, avec

renouvellement ou arrêt progressif suivant l'absence d'évènements carieux, d'une HBD satisfaisante ou d'un potentiel salivaire subnormal [36].

Concernant la curiethérapie, la fluoroprophyllaxie sera inutile en post-traitement à moins d'être associée à une radiothérapie [36].

En cas de SBD, les **anesthésies intra-septales et intra-ligamentaires** seront **contre-indiquées**. Les **soins endodontiques** seront réalisés sous **antibioprophyllaxie**. Les soins ODF seront à discuter en réunion pluridisciplinaire. Pour des **soins invasifs** à des doses > 30 Gy, le rapport bénéfice/risque devra guider la prise de décision et une information claire devra être délivrée au patient concernant le **risque d'ostéoradionécrose**. Les soins seront réalisés sous traitement antibiotique (une heure avant le geste et jusqu'à cicatrisation muqueuse) avec un plateau technique chirurgical adapté à la situation et garant de la qualité et de la sécurité des soins. La **chirurgie parodontale** est **contre-indiquée** [35].

La **réhabilitation prothétique post-radique** est souvent problématique en raison de la fragilité des muqueuses (en plus de l'instabilité des prothèses suivant le contexte anatomique postchirurgical). De ce fait, la réalisation et le port de prothèse devront si possible être retardés de 3 à 12 mois après l'arrêt des rayons [39], être atraumatiques et faire l'objet de contrôles réguliers.

L'**implantologie** est discutée en RCP et réalisée en fonction du rapport bénéfice/risque [36].

Enfin, dans les cas d'**hyposialie/asialie**, le traitement peut consister en l'utilisation de chewing-gum sans sucre, de sialogues et de substituts salivaires [39].

6.2. Chimiothérapies

En cas de radio-chimiothérapie concomitante, les recommandations sont **les mêmes que pour la radiothérapie**.

Pour les **chimiothérapies étendues**, le **bilan biologique** sera demandé pour juger de la nécessité d'une antibioprophyllaxie poursuivie jusqu'à cicatrisation [39].

7. Gestion des ostéonécroses

En cas d'ostéonécrose avérée il est recommandé que le patient soit admis dans un **service hospitalier d'odontologie, d'otorhinolaryngologie ou de chirurgie maxillofaciale** [35, 39]. Ces complications, fréquentes, peuvent être induites par la

radiothérapie (**ostéo-radionécrose**) ou par certains médicaments systémiques (**ostéo-chimionécrose**).

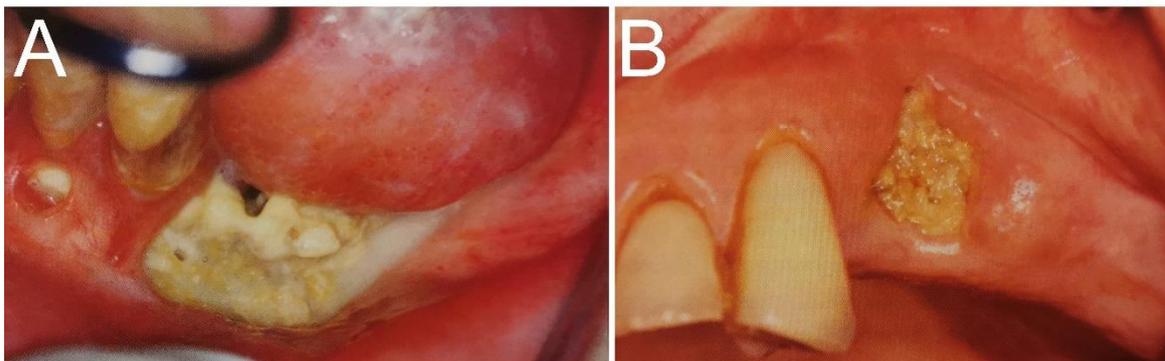


Figure 25 – Ostéonécroses [8].

A : ostéoradionécrose mandibulaire ; B : ostéonécrose médicamenteuse (biphosphonates) maxillaire.

En cas de diagnostic précoce et d'étendue limitée de la lésion, des traitements conservateurs reposant sur des irrigations répétées au bicarbonate, antiseptiques voire des antifongiques. Différents antibiotiques à spectres larges seront employés de façon plus ou moins prolongée suivant la gravité, accompagnés éventuellement de débridements et curetages légers [8].

Pour les cas d'ostéonécroses réfractaires avec aggravation des symptômes, des chirurgies interruptrices suivies de chirurgies plus ou moins reconstructrices seront réalisées par des spécialistes d'otorhinolaryngologie ou de chirurgie maxillo-faciale [8].

Les ostéonécroses médicamenteuses sont principalement causées par la prise d'**anti-résorptifs osseux** (dont les **bisphosphonates**) ou d'**anti-angiogéniques** [39]. Ces médicaments n'ont pas été abordés volontairement dans ce travail de thèse car ils ne constituent pas un traitement direct contre le cancer, mais plutôt une thérapeutique pour protéger les os contre des métastases. Il reste cependant très important que les chirurgiens-dentistes aient une maîtrise de ces médicaments pour ce qui est de leur impact, des risques associés et de la gestion de leurs complications sur la sphère orale.

Malgré les avancées thérapeutiques et le rôle essentiel du chirurgien-dentiste dans la prévention, le dépistage et l'accompagnement des patients atteints de cancers de la cavité buccale, le pronostic de ces pathologies reste souvent sombre, en particulier lorsque le diagnostic est tardif. Les traitements conventionnels, bien qu'efficaces, sont associés à des limites et des effets indésirables parfois lourds qui nécessitent de nouvelles approches plus ciblées et mieux tolérées, à l'instar des biothérapies et de l'immunothérapie.

En particulier, les thérapies à ARN suscitent un intérêt grandissant en oncologie.

En ciblant directement les mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse, les thérapies à ARN annoncent d'être plus qu'une simple alternative aux traitements actuels. Elles pourraient représenter une révolution dans la prise en charge des cancers, y compris ceux de la cavité buccale.

Afin de mieux comprendre leur potentiel, il est essentiel d'explorer leur fondement biologique, leurs mécanismes d'action et leurs applications en cancérologie orale.

Partie III Thérapies à ARN en cancérologie

1. Histoire des thérapies à ARN

1.1. Acides nucléiques et dogme de la biologie moléculaire

Si les bases de la biologie moléculaire ont été posées par les travaux de Charles Darwin¹ (1809-1882), Gregor Mendel² (1822-1884) et August Weismann³ (1834-1914), l'histoire des thérapies basées sur l'ARN débute véritablement avec la découverte des acides nucléiques en 1869. C'est Friedrich Miescher (1844-1895) qui a été le premier à observer cette substance acide dans les noyaux cellulaires [41].

En 1908, et bien qu'il soit surtout connu pour sa théorie erronée de l'ADN disposé en tétranucléotides, Phoebus Levene (1869-1940) identifie les briques élémentaires des acides nucléiques, les nucléotides, et leurs composants clés : un glucide, un acide phosphorique et une base azotée [42].

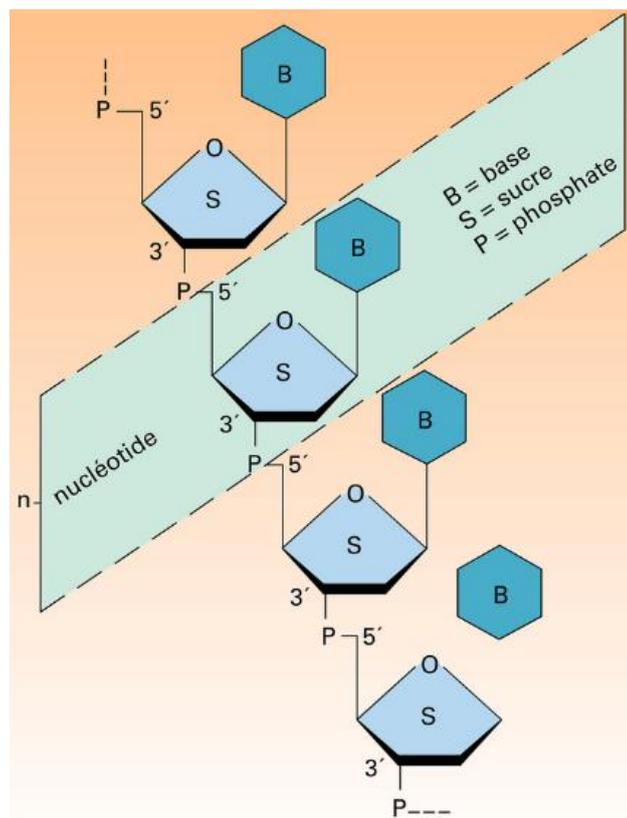


Figure 26 - Structure et assemblage des nucléotides.
(Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC) [43]

¹ Théorie de l'évolution.

² Théorie de l'hérédité.

³ Théorie du plasma germinatif (distinction lignée somatique/germinale).

Pendant longtemps, il était admis par la communauté scientifique que l'ADN était un acide nucléique « animal » et que l'ARN était un acide nucléique « végétal ». C'est en 1940 que Jean Brachet (1909-1988) met en lumière que l'ARN, comme l'ADN, est en fait un constituant universel des cellules du vivant, qu'elles soient animales, végétales ou même bactériennes. Il constate toutefois que leur répartition intracellulaire est différente : l'ADN est exclusivement présent dans le noyau (chromatine et chromosomes), tandis que l'ARN se retrouve principalement dans le cytoplasme et les nucléoles. Il observe également que si la teneur en ADN semble constante (sauf au moment qui précède la division cellulaire où elle double), la teneur en ARN par contre varie considérablement. Plus précisément, elle augmente dans les cellules très actives en termes de synthèse protéique. Il soupçonne dès lors que l'ARN pourrait jouer un rôle dans la production des protéines [44] sans parvenir toutefois à le prouver.

En 1944, les travaux d'Oswald Avery (1877-1955), Colin McLeod (1909-1972) et Maclyn McCarthy (1911-2005) provoquent un véritable séisme conceptuel : ils mettent en lumière que l'**ADN** est le véritable **support de l'information génétique**, rôle qui était auparavant attribué aux protéines. Cette découverte marque un tournant dans la compréhension du monde vivant [41].

En 1953, James Watson (1928-) et Francis Crick (1916-2004) formulent le modèle en double hélice de l'ADN en se basant sur les premières images de l'ADN obtenues grâce aux travaux par diffraction des rayons X de Maurice Wilkins (1916-2004) et Rosalind Franklin (1920-1958). Ils mettent en évidence la manière dont l'information génétique est stockée et dupliquée [45].

Plus tard, en 1958, Crick formulera le « dogme central de la biologie moléculaire » : **l'information génétique se transmet à partir des acides nucléiques vers les protéines** [46]. L'ADN est donc le support moléculaire d'une information qui s'exprime à travers les protéines, mais la question demeurait de savoir comment cette transmission d'information s'opérait. Soulevant ainsi l'hypothèse d'un intermédiaire entre l'ADN et les protéines.

Cette hypothèse sera confirmée en 1961. D'abord avec François Gros (1925-) qui montre l'existence d'une famille d'ARN de taille variable, clairement distincte des autres ARN connus à ce jour[§] ; puis, la même année, par François Jacob (1920-2013) et Sydney Brenner (1927-), qui apportent la preuve directe d'un ARN « messager » (ARNm) qui s'associe aux ribosomes pour synthétiser les protéines [41].

Le dogme de la biologie moléculaire se précise alors :

[§] Section 1.2 Découverte des ARN non codants, p.51

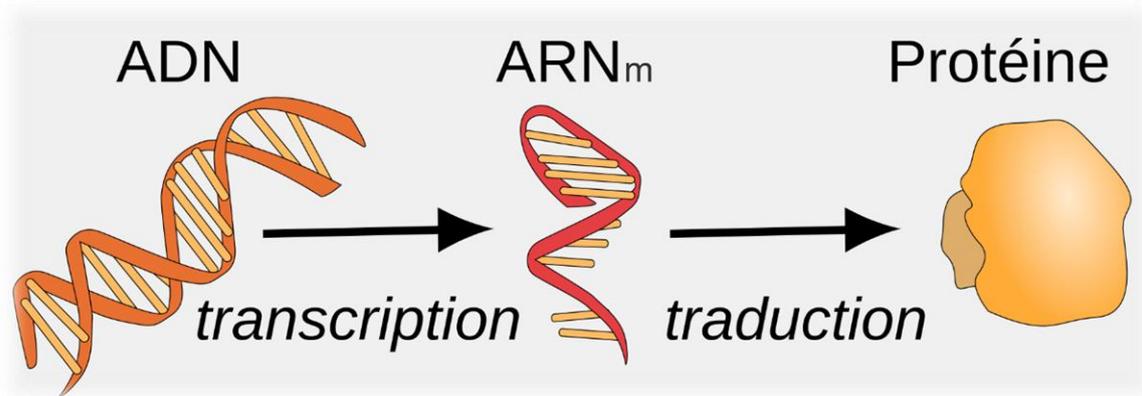


Figure 27 - Dogme central de la biologie moléculaire.
(Illustrations fournies par Wikipedia sous licence CC BY-SA 4.0)

Il est alors constaté que certains ARN codent pour des protéines, tandis que d'autres ne le font pas. Ce constat conduit à la distinction d'ARN dits « codants » (les ARNm) et d'ARN dits « non codants » (ARNnc).

1.2. Découverte des ARN non codants

En 1955, Geroges Palade (1912-2008) identifie la première famille d'ARN de l'histoire. Cet acide nucléique fait partie du complexe ribonucléoprotéique : l'ARN ribosomique (ARNr). Plus tard, en 1958, Mahlon Hoagland (1921-2009) et Paul Zamecnik (1912-2009) découvrent l'ARN de transfert (ARNt), un autre type d'ARNnc qui fait l'intermédiaire entre acides aminés et ARN. À la fin des années 1960, c'est une multitude de petits ARN qui sont découverts dont l'ARN nucléolaire (ARNsno) impliqués dans les modifications post-transcriptionnelles d'autres ARNnc [47].

En 1982, Thomas Cech (1947-) et Sydney Altman (1939-2022) découvrent l'activité enzymatique de certaines molécules d'ARN, les ribozymes, capables d'agir comme des catalyseurs dans certaines réactions chimiques comme l'auto-épissage¹ [48] ou encore la dégradation des ARN [49]. Ces enzymes ARN jouent un rôle essentiel dans la transmission de l'information génétique et conduisent même à l'hypothèse d'un « *RNA world* »² [50].

Toujours dans les années 80, les premiers longs ARN non codants (lncARN) sont découverts [47].

¹ Forme d'épissage autonome de l'ARN sans intervention d'enzymes.

² Postule que l'ARN soit la biomolécule responsable de l'émergence de la vie (précédent ainsi l'ADN et les protéines) car elle est la seule à pouvoir à la fois stocker de l'information génétique et catalyser des réactions biochimiques.

En 1990, Richard Jorgensen (1951-) constate un mystérieux phénomène d'inhibition d'un gène par l'action d'un autre gène pourtant de même nature. Ce phénomène, d'interférence par ARN ne sera expliqué que bien plus tard.

En 1993, les recherches de Victor Ambros (1953-) et Gary Ruvkun (1952-) sur le nématode mettent en lumière un autre phénomène d'interférence par ARN mais également la première caractérisation d'une nouvelle famille d'ARN : les micro ARN (miARN). Plus tard ce sont les petits ARN interférents (siARN) qui sont découverts.

L'**interférence par ARN** sera finalement comprise en 1998 par Andrew Fire (1959-) et Craig Mello (1960-). Ils mettent en lumière le rôle clé de certains ARNnc (miARN et siARN) dans l'expression des gènes : ces derniers sont capables d'induire la dégradation spécifique d'un ou plusieurs ARNm ou d'inhiber leur traduction en protéines [41, 47, 51].

1.3. Hérité et course aux génomes

De 1961 à 1965, Marshall Nirenberg (1927-2010) et Johann Matthaei (1929-) découvrent l'existence du code génétique. Ils achèvent de le décoder en moins de 5 ans à l'aide de Har Gobind Khorana (1922-2011) et Robert Holley (1922-1993).

Toujours en 1965, Jacques Monod (1910-1976) et François Jacob introduisent le concept d'opéron qui associe des gènes de « structures » et des gènes « régulateurs » (activateurs ou répresseurs). Ce concept décrit les **mécanismes de régulation de l'expression des gènes**.

En 1993, les travaux de Richard Roberts (1943-) et Phillip Sharp (1944-) mettent en lumière le **réarrangement des gènes et l'épissage génétique***, un des principes fondamentaux façonnant la diversité protéique et l'évolution. Aujourd'hui, nous savons également que des variations dans l'épissage sont liées à de nombreuses maladies humaines dont le cancer.

De 1993 à 2003, Craig Venter (1946-), après une décennie d'efforts, achève de séquencer le génome humain [41].

* Voir **Annexe 3**, p.77

1.4. Biologie des acides nucléiques et outils de génie génétique

En 1956, les travaux menés par Alexander Rich (1924-2015) montrent que deux ARN peuvent former une structure en duplex semblable à celle de l'ADN grâce à la complémentarité des bases. Cette découverte a été cruciale dans le domaine de l'ARN car elle révèle la capacité de deux molécules d'ARN à former des appariements, ce qui pose les bases de l'interférence ARN.

La même année, Severo Ochoa (1905-1993) et Arthur Kornberg (1918-2007) découvrent les mécanismes de synthèse de l'ADN et de l'ARN par, respectivement, l'ADN et l'ARN-polymérase.

En 1970, Werner Arber (1929-), Daniel Nathans (1928-1999) et Hamilton Smith (1931-) identifient de nouvelles enzymes, les « endonucléases de restriction », qui reconnaissent et coupent de courtes séquences d'ADN et/ou d'ARN.

Toujours dans les années 1970, les biologistes Mary Edmonds (1922-2005) et Aaron Shaktin (1934-2012) découvrent les structures qui finissent et coiffent les ARNm et qui jouent un rôle essentiel pour les protéger, les lier aux ribosomes et les différencient des autres types d'ARN.

C'est aussi la découverte, la même année, de la transcriptase inverse par Howard Temin (1934-1994) et David Baltimore (1938-) [41, 51].

1.5. Développement des thérapies à ARN

Dans les années 1990, une première transfection de matériel génétique est réussie chez la souris. L'objectif était de produire une protéine à partir d'acides nucléiques (ADN et ARN) [52].

En 1993 a lieu la première démonstration et preuve d'un concept de vaccination par ARNm chez l'animal. En 1995, le premier vaccin à ARNm est conçu pour traiter le cancer chez la souris [51].

En 2005, la Dre Katalin Karikó (1955-) et le Dr Drew Weissman (1959-) **découvrent comment rendre l'ARN synthétique inoffensif en vue de son injection dans les cellules**. Il s'agit d'un énorme pas en avant dans la mise au point de médicaments à base d'ARN [53].

En 2008, les premiers résultats d'un essai clinique impliquant l'utilisation de vaccins à ARNm chez des patients atteints de mélanome métastatique sont publiés [54].

En 2010, les premiers essais cliniques sur des patients, avec un ARNnc (siARN) dans le cadre du mélanome métastatique, confirment un clivage spécifique de l'ARNm cible, démontrant ainsi la faisabilité clinique de l'interférence ARN [55].

En 2017, des essais cliniques démontrent pour la première fois une preuve d'efficacité d'un vaccin à ARNm personnalisé contre le cancer (mélanome stade III/IV). Sur treize patients à un stade avancé de mélanome, le déclenchement d'une réponse immunitaire s'est produit dans la majorité des cas (12 patients sur 13) [56].

En 2018, le tout **premier médicament basé sur l'ARNnc** et plus précisément sur un siARN (*Patisiran*), est approuvé pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine. En 2020, c'est le **premier vaccin à ARNm** (*Tozinaméran*) qui est approuvé dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 [51, 57].

2. Principes fondamentaux des acides nucléiques et de la génétique

Les acides nucléiques sont des biomolécules qui jouent un rôle fondamental dans la vie et la reproduction des cellules animales, végétales et microbiennes.

Ils se présentent sous forme de molécules polymériques, constituées par l'enchaînement de nombreux motifs relativement simples que l'on nomme nucléotides. Chaque **nucléotide** se compose d'une **base azotée**, d'un sucre à cinq atomes de carbone (**pentose**) et d'un **acide phosphorique**.

La structure du pentose est à l'origine de la classification des acides nucléiques naturels en deux catégories : d'une part, les **acides ribonucléiques (ARN)** contenant comme pentose le **ribose** ; d'autre part, les **acides désoxyribonucléiques (ADN)** contenant comme pentose le **désoxyribose**.

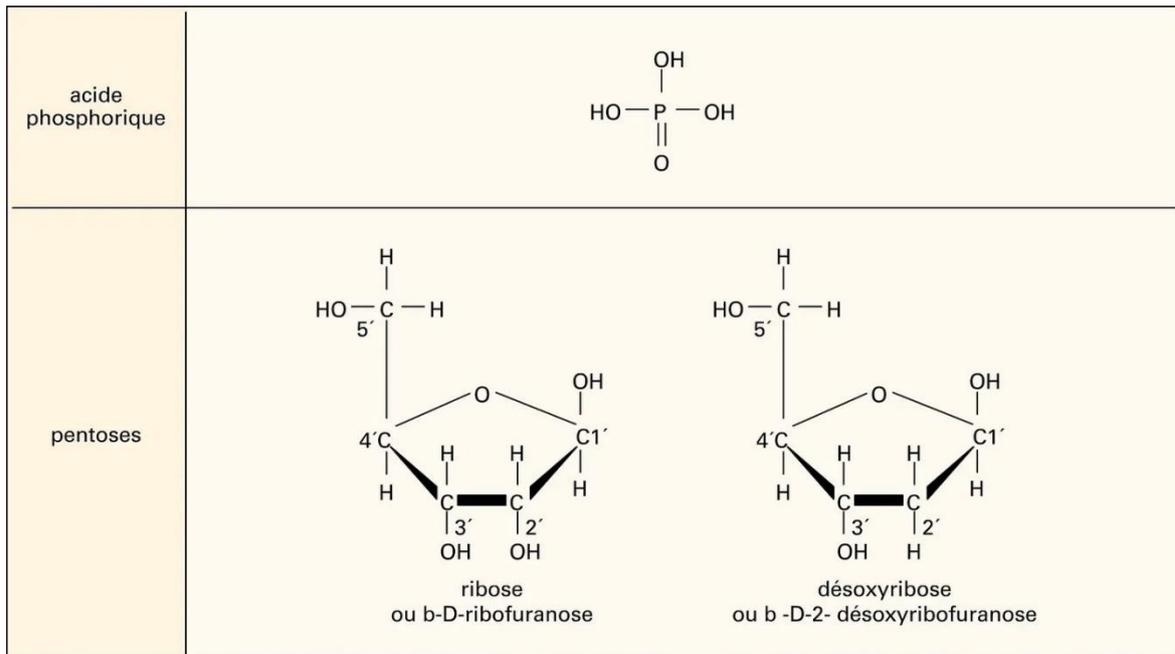


Figure 28 - Acide phosphorique et pentoses des acides nucléiques.
(Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC) [43]

Les bases azotées constitutives des acides nucléiques sont au nombre de cinq et peuvent être distinguées en deux bases puriques : l'**adénine** et la **guanine** ; et trois bases pyrimidiques : la **cytosine**, la **thymine** (propre à l'ADN et absente de l'ARN) et l'**uracile** (à contrario : propre à l'ARN et absent de l'ADN) [43].

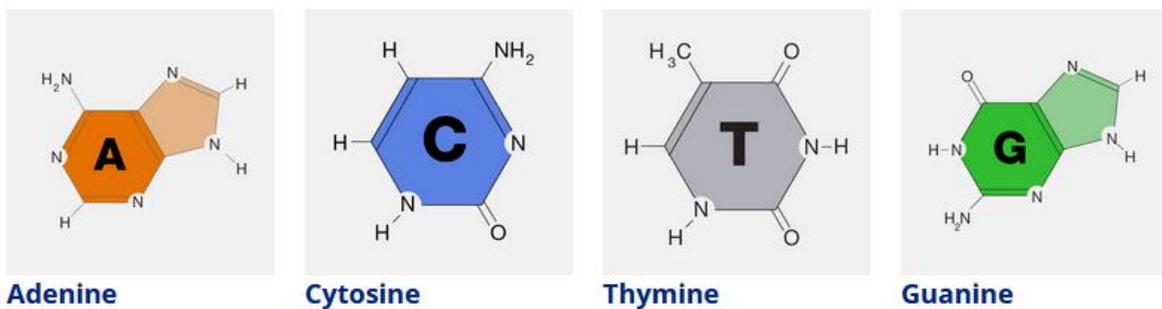


Figure 29 - Nucléotides de l'ADN [58].
(Courtesy: National Human Genome Research Institute)

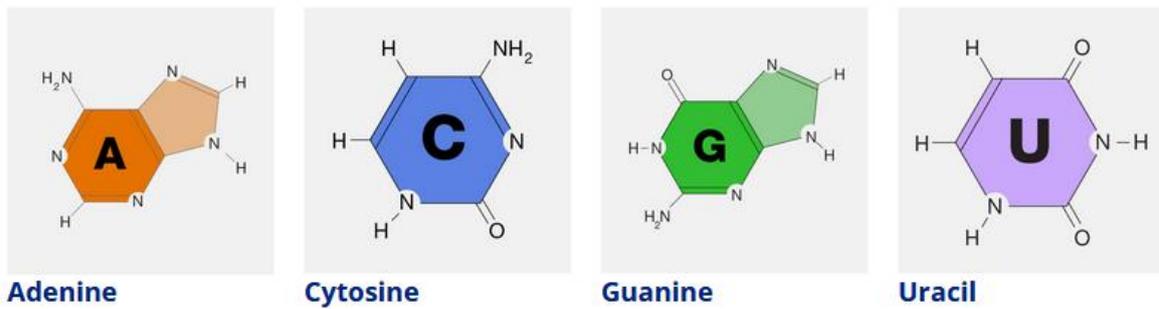


Figure 30 - Nucléotides de l'ARN [58].
(Courtesy: National Human Genome Research Institute)

La **séquence en nucléotides** définit le **code génétique** de chaque individu. En effet, l'information génétique de l'ADN est codée par des **successions de trois nucléotides** ou triplets, appelés codons.

Physiquement, la molécule d'**ADN** est constituée de **deux brins** enroulés l'un sur l'autre selon une loi de **complémentarité entre les nucléotides** des brins appariés : en face d'un A (adénine), on trouve toujours un T (thymine) sur l'autre brin ; en face d'un C (cytosine), un G (guanine) ; d'un T, un A ; d'un G, un C.

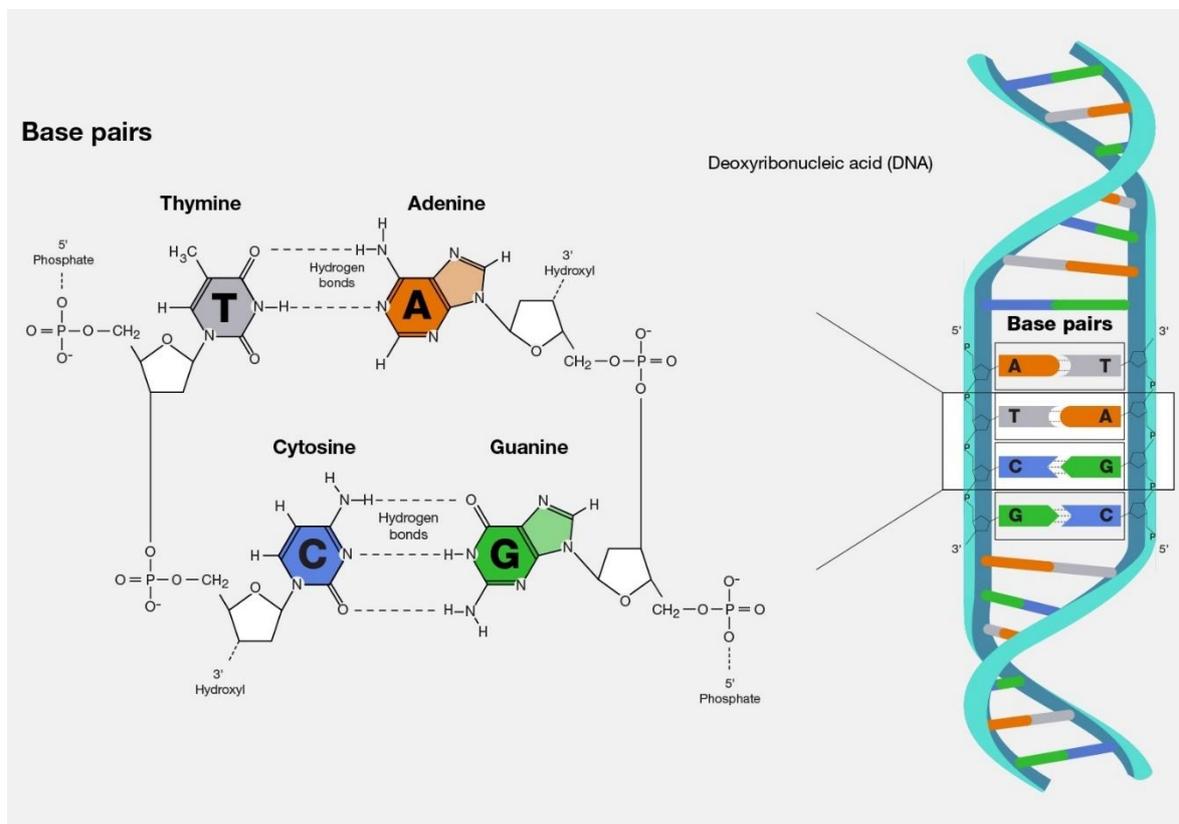


Figure 31 - Structure de l'ADN et appariement des bases [58].
(Courtesy: National Human Genome Research Institute)

Le passage de l'information de l'ADN vers la production d'une protéine est toujours assuré par un **intermédiaire** : une molécule d'**ARN messager**, transcrite dans le noyau à partir de l'ADN et qui pourra ensuite être **traduite en protéine** dans le cytoplasme, après avoir quitté le noyau.

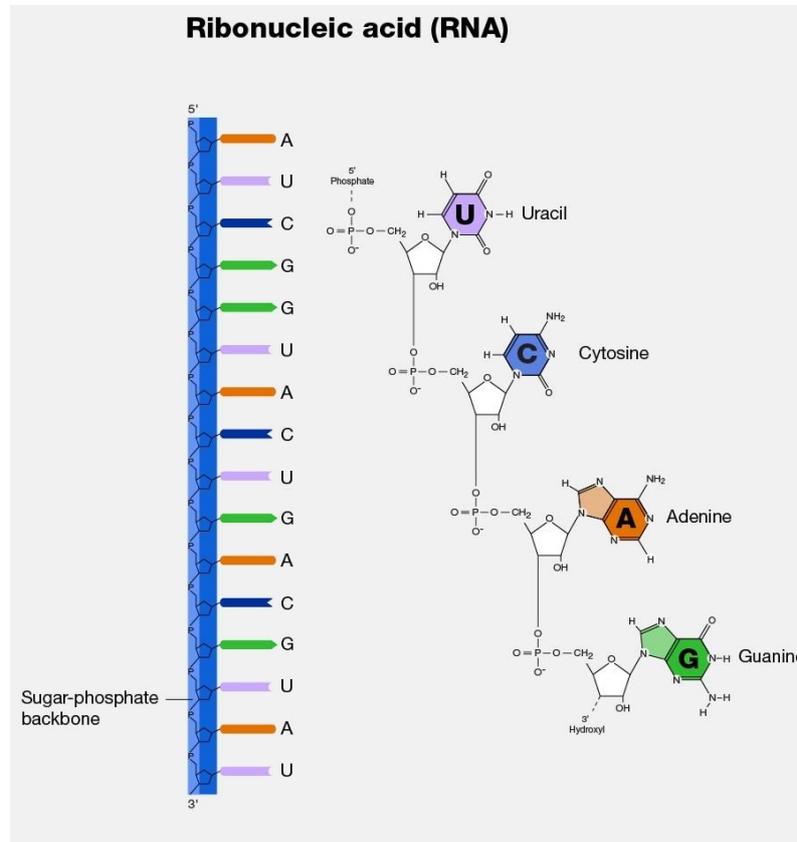


Figure 32 - Structure de l'ARN [59].
(Courtesy: National Human Genome Research Institute)

L'ARN, simple brin, transcrit à partir de l'ADN, répond toujours à ce code à 4 lettres selon la même complémentarité entre nucléotides, avec pour seule différence le nucléotide U (pour uracile) qui remplacera le T de l'ADN*.

Comme les nucléotides sont lus par triplet de nucléotides, il est essentiel que début et fin de transcription soient bien spécifiés pour que le décodage s'effectue selon le bon cadre de lecture. Il existe ainsi un codon dit : « d'initiation »¹ pour démarrer le cadre de lecture ; et 3 codons « non-sens » de « terminaisons » pour en indiquer la fin.

Concernant la traduction d'un ARNm en protéine, il faudra passer cette fois d'un alphabet à 4 lettres vers un autre alphabet à vingt lettres. En effet, les protéines produites à partir de l'ARNm sont constituées d'acides aminés de vingt natures différentes. En considérant les

* Voir **Annexe 4**, p.77

¹ Codon d'initiation « AUG » chez les eucaryotes.

triplets de nucléotides, on obtient donc un total de 64 combinaisons possibles, nombre que l'on sait aujourd'hui en excès puisque le code génétique est « dégénéré » : plusieurs codons sont en réalité « synonymes » et reconnaissent un même acide aminé*.

À ce stade, il convient de rappeler, comme évoqué dans les précédentes parties, que l'ensemble du génome ne code pas forcément pour des protéines, mais peut s'arrêter (en grande majorité d'ailleurs) à des ARN « non messagers », les ARN non codants [60].

Il existe de nombreuses familles d'ARN. Leurs compositions chimiques sont similaires, mais leurs séquences et leurs organisations spatiales ont des spécificités qui leur confèrent des rôles distincts [61].

Il est difficile de décrire l'entière des ARN connus. Leur diversité est si grande qu'un ouvrage entier serait nécessaire. Nous tenterons de présenter dans la suite de ce travail ceux qui paraissent à ce jour importants pour la compréhension de la médecine actuelle et en particulier la lutte contre les cancers de la cavité buccale.

3. Classification et types d'ARN

3.1. ARN codants

Les ARN codants sont représentés par les ARNm. Ils contiennent toute l'information nécessaire à la production d'une protéine.

L'ARNm est au cœur du dogme central de la biologie moléculaire, puisque c'est lui le fameux intermédiaire, recherché pendant presque 20 ans, entre l'ADN et les protéines.

3.2. ARN non codants

Les ARNnc sont des transcrits qui ne codent pas pour des protéines. Ils représentent la majorité du transcriptome¹ (plus de 90 %) [62] et, fait plutôt intéressant, leur abondance est corrélée à la complexité des organismes, ce qui suggère une grande importance dans la spécialisation et l'identité cellulaire de ces organismes [63].

Plusieurs classifications existent. Celle qui est ici présentée tient compte des fonctions biologiques et de la taille (nombre de nucléotides) des ARNnc [63] :

* Voir **Annexe 5**, p.78

¹ Représente l'ensemble des transcrits ARN codés par le génome.

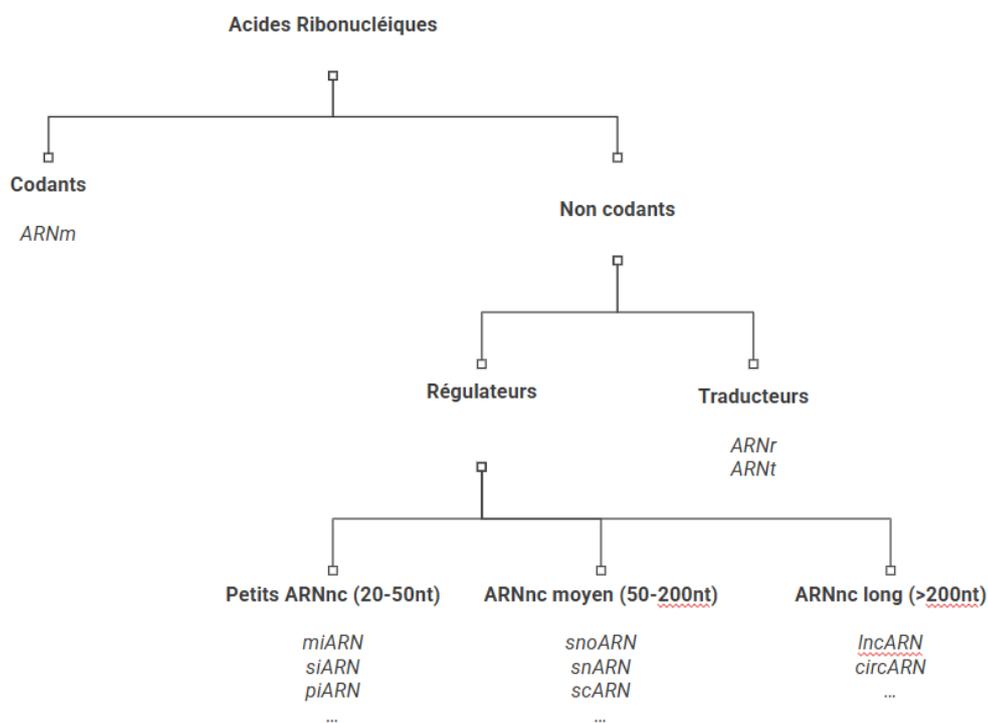


Figure 33 - Classification des ARN [63].

4. Avantages à l'utilisation d'ARN thérapeutiques

Les thérapeutiques à ARN présentent des perspectives prometteuses du fait de leurs propriétés physicochimiques et physiologiques distinctes [64].

4.1. Ciblage de molécules inédites

L'ARN est un véritable couteau suisse médical de par son rôle dans la quasi-totalité des processus du vivant. En effet, les différentes familles d'ARN sont impliquées dans pratiquement tous les processus physiologiques (et pathologiques) des trois macromolécules biologiques essentielles que sont l'ADN, l'ARN et les protéines. Cela laisse présager un champ d'action très large pour des situations pathologiques très variées.

Cet avantage des médicaments à base d'ARN leur confère la capacité d'atteindre des cibles considérées comme inaccessibles avec d'autres modalités thérapeutiques telles que les petites molécules utilisées en thérapies ciblées, ou encore les anticorps monoclonaux, des approches ciblées ou en immunothérapie.

En effet, des études suggèrent que moins d'un tiers des protéines humaines peuvent être ciblées de manière efficace par des petites molécules en raison de la similitude des structures de nombreuses protéines. De plus, les protéines transmembranaires sont encore

plus difficiles à cibler par de petites molécules ou des anticorps en raison de leurs interactions limitées avec le cytoplasme.

Les médicaments à base d'ARN, en revanche, peuvent bloquer la biogenèse de ces protéines, offrant une approche potentiellement plus efficace pour inhiber leur production et améliorer l'efficacité thérapeutique.

Il existe plus d'ARN non codants que de protéines dans le génome humain. Par ailleurs, des études récentes ont confirmé le rôle essentiel de ces ARN non codants dans la pathogenèse de nombreuses maladies humaines dont le cancer. Dans ce contexte, l'importance des médicaments à base d'ARN ciblant ces molécules ne cessera d'augmenter [51].

4.2. Production rapide

La fabrication in vitro de l'ARN est un processus simple et rapide. Les molécules d'ARN peuvent être conçues, fabriquées et optimisées très rapidement, en seulement quelques semaines. Cela permet des économies de temps et de ressources significatives en recherche et développement.

Par exemple, l'utilisation d'ARNm pour produire des protéines thérapeutiques ou antigéniques, comparée à l'approche traditionnelle basée sur des cultures cellulaires de production de protéines recombinantes, qui nécessite une étape de purification et donc une logistique plus complexe [65].

Par ailleurs, le développement d'un nouveau médicament à base de petites molécules ou d'anticorps prend plusieurs années. En revanche, une fois la structure chimique de l'ARN et son mode de délivrance établis, la conception et la synthèse de médicaments à base d'ARN peuvent être réalisées rapidement, y compris pour des essais cliniques.

Par exemple, si un médicament à base d'une famille précise d'ARN est développé pour traiter une maladie causée par la surexpression d'un gène dans un organe spécifique, il suffit de modifier la séquence de cet ARN pour cibler le gène impliqué dans d'autres maladies dans le même organe.

C'est une des raisons qui a permis de développer aussi rapidement les vaccins contre la COVID-19. Les sociétés BioNTech/Pfizer et Moderna ont pu concevoir les séquences d'ARNm de leurs vaccins candidats, les tester sur des animaux et mener des essais cliniques peu de temps après que la séquence du coronavirus a été publiée par la Chine. Ces entreprises ont pu s'adapter rapidement grâce à leur chaîne de production stable, ce qui rend ces vaccins particulièrement adaptés à des pandémies [51].

4.3. Effet à long terme et production endogène de protéines

Bien que les ARN naturels soient rapidement dégradés par des nucléases, leur stabilité est considérablement augmentée grâce à diverses modifications chimiques et systèmes d'encapsulation[§]. Par conséquent, ils bénéficient d'une protection accrue contre l'activité des nucléases prolongeant leur durée d'action.

Certains médicaments à base d'ARNnc tels que l'*Inclisiran*, sont administrés par injection sous-cutanée tous les six mois (trois mois pour les deux premières), permettant ainsi des intervalles d'administration plus longs et réduisant potentiellement la toxicité par rapport à d'autres médicaments utilisant des petites molécules dont l'efficacité peut souvent être réduite en quelques jours [51].

Dans des situations pathologiques qui nécessitent des protéines thérapeutiques ou antigéniques, une production exogène de ces protéines peut s'avérer infructueuse en raison d'une impossibilité de délivrance de cette protéine du fait de son caractère exogène. L'utilisation de médicaments utilisant de l'ARNm permet de contourner ce problème par la production endogène de ces protéines d'intérêts.

Pour toutes ces raisons, l'ARN constitue donc un avantage certain en termes de maîtrise quantitative et qualitative de la régulation spatio-temporelle de production d'une protéine ou d'un ARNnc thérapeutique [65].

4.4. Absence de génotoxicité

Les thérapies à ARN ne présentent pas de génotoxicité par rapport aux thérapies à ADN.

Dans les thérapies géniques utilisant l'ADN, les molécules d'ADN sont généralement administrées via un vecteur viral, avec un risque potentiel d'intégration dans le génome hôte, pouvant entraîner des mutations génétiques. Ce risque potentiel est totalement éliminé lorsque l'on utilise des médicaments à base d'ARN, qui ne s'intègrent pas dans le génome cellulaire [51].

4.5. Traitement de maladies orphelines

Les entreprises pharmaceutiques ont souvent des réticences à développer de nouveaux médicaments pour des maladies très rares, car l'investissement requis est

[§] Section 8 Perspectives d'amélioration, p. 70

souvent disproportionné par rapport aux profits potentiels. Cependant, pour des médicaments à base d'ARN, une fois que la chimie des ARN et leur mode de délivrance sont optimisés, le coût de développement de nouvelles variantes de ces médicaments, pour d'autres maladies, est considérablement réduit.

Un exemple marquant a été le développement récent d'un médicament antisens ciblant l'épissage d'un gène défectueux pour traiter une seule patiente atteinte d'une maladie génétique rare [66]. Cela aurait été inconcevable avec d'autres technologies, mais comme les bases technologiques des médicaments antisens étaient déjà bien établies, il a été possible de développer cette thérapie personnalisée en réduisant les processus et les coûts de développement.

5. Principes généraux des thérapies à ARN

Après avoir **déterminé la cible génétique ou protéique** impliquée dans le cancer, l'une des **trois grandes catégories de thérapies** basées sur l'ARN pourra être exploitée [67] :

- Les **traitements ciblant l'ARN cellulaire** (ARNm et ARNnc), qui comprennent les oligonucléotides antisens et les thérapeutiques fondées sur l'interférence ARN.
- Les traitements où l'ARNm lui-même est utilisé pour des **traitements de remplacement/production d'une protéine thérapeutique**, ou pour la **production d'une protéine antigénique** (immunothérapie/vaccination).
- L'**édition thérapeutique du génome**, où l'ARN agit comme guide dans l'édition de l'ADN via la protéine CRISPR-Cas9.

La **conception et synthèse de l'ARN** thérapeutique sera ensuite réalisée **in vitro** par divers outils du génie génétique, allant de l'utilisation de plasmides qui serviront de matrice pour la transcription à l'aide d'une ARN polymérase ou par la synthèse chimique directe à partir d'analogues nucléotidiques tels que les phosphoramidites [68, 69].

L'ARN thérapeutique ainsi conçu sera ensuite **optimisé**[§] pour améliorer sa **stabilité**, son **efficacité** et son **transport in vivo** par l'ajout de modifications nucléotidiques, de conjugués ou encore par leur encapsulation dans des vecteurs d'administration [70–72].

[§] Section 8 Perspectives d'amélioration, p. 70

Les **modes d'administration** in vivo dépendent de la cible et du tissu concerné. Les médicaments actuellement sur le marché et les essais cliniques en cours pour de nombreuses maladies, dont le cancer, semblent cependant suggérer que les plus couramment utilisés pour ces thérapies sont l'injection **intramusculaire** (ARNm en particulier), **intraveineuse** (distribution systémique, notamment en oncologie) ou **sous-cutanée** (pour une action ciblée) [73].

L'activation de la **réponse cellulaire** sera alors **fonction de l'ARN** utilisé.

Bien que la technologie CRISPR-Cas9 représente une avancée majeure dans l'édition du génome, son application en oncologie diffère des deux autres stratégies thérapeutiques basées sur l'ARN. Dans la suite de cette thèse, nous nous concentrerons exclusivement sur les deux premières catégories de thérapies à ARN qui agissent sur la régulation de l'expression des gènes sans modification durable du génome.

6. Thérapie à ARN en oncologie orale

6.1. Rôles et perspectives thérapeutiques de l'ARN messager

L'ARNm issu de la transcription, puis de la maturation d'un pré-ARNm (épissage), contient toute l'information nécessaire à la production d'une protéine. Suivant les sources, les transcrits d'ARNm ne représentent que de 2,3 % à 5 % du génome [74, 75].

Dans la lutte contre le cancer, la production in vitro d'ARNm* et son injection dans l'organisme a pour but d'induire la **production in vivo d'antigènes tumoraux spécifiques**, responsable d'une **réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire**.

Bien que ces thérapies basées sur l'ARNm induisent effectivement une réponse immunitaire, elles restent tout de même considérées comme ayant une efficacité clinique peu satisfaisante lorsqu'elles sont utilisées seules. En revanche, elles présentent une **tolérance** et une **sécurité** tout à fait **acceptable** et, plus intéressant encore, **combinées aux traitements conventionnels** (chimiothérapies, radiothérapies, immunothérapies) des études montrent des résultats très positifs en termes de **diminution** du risque de **récidive** ou de **décès** [76, 77].

* Voir **Annexe 6**, p.79

Bien que ces études portent essentiellement sur des cancers de la prostate, CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules) et des mélanomes, ils pourraient s'étendre à l'oncologie orale à mesure que les recherches avancent.

En effet, ces résultats récents constituent déjà un argument qui pourrait promouvoir le développement de nouveaux essais cliniques en vue d'une vaccination antitumorale. Ces essais cliniques pourraient ainsi démontrer l'intérêt de l'ARNm comme nouvelle stratégie ou option thérapeutique anticancéreuse dans l'avenir [76].

6.2. Rôles et perspectives thérapeutiques d'ARN non codants

6.2.1. MicroARN

Les miARN constituent une classe de petites molécules d'ARN endogènes non codantes qui jouent un **rôle important dans la régulation de l'expression des gènes**. Ils font partie de l'ARN interférence et ont un impact sur la **différenciation**, la **prolifération** et la **survie des cellules** [78].

Des altérations génétiques, telles que des anomalies chromosomiques et des modifications épigénétiques, peuvent affecter la production des miARN et favoriser l'apparition de certains cancers. Des études ont récemment montré que p53, un facteur de transcription, peut réguler l'expression de plusieurs miARN impliqués dans le développement des cancers de la cavité buccale.

Les cellules tumorales présentent généralement une diminution de certains **miARN dits « suppresseurs de tumeurs »** et/ou une augmentation de certains **miARN dits « oncogéniques » (oncomiR)**.

Des recherches ont montré que certains miARN peuvent supprimer un gène suppresseur de tumeurs appelé PTEN. En inhibant PTEN, des miARN tels que miR-142-5p et miR-24 peuvent activer la voie PI3K/AKT qui favorise la croissance et l'invasion des cellules cancéreuses orales.

À l'inverse, d'autres miARN comme miR-655 pourraient agir comme des suppresseurs de tumeurs. Le miR-655 semble bloquer la voie PTEN/AKT, empêchant ainsi la prolifération et l'invasion des cellules du CECB.

Les effets des miARN peuvent cependant être complexes. Certains peuvent agir comme suppresseurs de tumeurs dans une situation donnée, et être promoteurs du cancer dans une autre situation. Cela s'explique par le fait qu'un miARN particulier, peut influencer l'expression de plusieurs gènes.

C'est par exemple le cas de miR-200 qui inhibe la propagation du cancer mais pourrait également rendre le tissu environnant plus réceptif à l'invasion tumorale [79].

D'autres exemples, non exhaustifs, de l'implication des miARN sont présentés dans l'**Annexe 7**, p.80.

6.2.2. ARN interagissant avec Piwi

Les piARN jouent un rôle clé dans le **maintien de l'intégrité du génome en inhibant l'activité délétère des éléments transposables**¹ [80]. Bien qu'ils soient principalement étudiés dans les cellules germinales, les piARN sont également exprimés dans les cellules somatiques et impliqués dans diverses fonctions essentielles, telles que la **régulation du cycle cellulaire**, la **prolifération cellulaire**, le métabolisme énergétique et le **microenvironnement immunitaire** [79].

Dans les CCB, certains piARN peuvent être sous-exprimés ou surexprimés.

Ainsi, une sous-expression de piR-33422 augmente l'expression du gène FDFT1 qui favorise la progression tumorale ; tandis que, dans le CECB, une surexpression de piR-1037 favorise la résistance aux chimiothérapies en diminuant la sensibilité des cellules au Cisplatine (un antinéoplasique cytostatique). Cette surexpression de piR-1037 pourrait augmenter l'expression de XIAP (une protéine inhibitrice clé de l'apoptose), inhibant ainsi l'apoptose et favorisant la résistance au Cisplatine. À l'inverse, une inhibition de piR-1037 pourrait réduire l'expression de XIAP, favorisant l'apoptose et sensibilisant les cellules tumorales au Cisplatine.

Des recherches ont également mis en évidence que certains piARN, comme piR-58510 et piR-35373, sont **liés à une survie prolongée** chez les patients atteints de cancers de la tête et du cou, ce qui met en évidence le potentiel de ces ARN comme **biomarqueurs diagnostiques et pronostiques** [79].

D'autres exemples, non exhaustifs, de l'implication des piARN sont présents dans l'**Annexe 8**, p.82.

¹ Séquences d'ADN mobiles capable de se déplacer dans le génome. Ils modifient l'expression des gènes et induisent des mutations potentiellement délétères et cancérogènes.

6.2.3. Petits ARN nucléolaires

Les snoARN ont rapidement été identifiés comme acteurs essentiels des **modifications post-transcriptionnelles** d'autres ARN non codants. Ces dernières années, cependant, de nouvelles facettes de leur éventail d'activités biologiques ont été découvertes. À l'instar des microARN, des snoARN sont également retrouvés parmi les ARN circulants, faisant d'eux des **biomarqueurs potentiels** intéressants, et de nouveaux résultats tendent aussi à indiquer que plusieurs snoARN sont impliqués dans des processus tumoraux [81].

Plusieurs snoARN ont été identifiés comme étant **corrélés aux taux de survie** des patients atteints de CCB, ce qui suggère leur importance dans la progression de la maladie et leur potentiel en tant que marqueurs pronostiques. Un autre snoARN, lorsqu'il est surexprimé dans les cellules du CECB, semble favoriser la **prolifération et la migration des cellules cancéreuses** en activant l'expression du gène de régulation c-Myc, un proto-oncogène [79].

D'autres exemples, non exhaustifs, de l'implication des snoARN sont présentés dans l'**Annexe 9**, p.83.

6.2.4. Longs ARN non codants

Les lncARN sont des transcrits dérivés de régions intergéniques ou chevauchant des gènes existants, dans une direction sens ou antisens. Les lncARN peuvent **réguler l'expression des gènes au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel** [82].

Ils peuvent être observés dans tous les compartiments cellulaires, que ce soit le noyau ou le cytoplasme, et cette localisation d'un lncARN dans une cellule détermine justement sa fonction.

Les lncARN nucléaires, qui sont les plus courants, jouent un rôle régulateur dans la structure nucléaire, l'organisation de la chromatine et les **modifications épigénétiques**. Ils peuvent également interagir avec l'ADN en influençant la transcription des gènes et le maintien de la **stabilité génomique**.

Les lncARN cytoplasmiques régulent la production de protéines en influençant la stabilité et la traduction des ARNm, à la manière des ARN interférents (miARN, siARN). Ils sont aussi capables d'interagir directement avec des protéines et des miARN (éponge de miARN), ajoutant une couche de complexité à la régulation cellulaire.

Dans le CECB, des études ont montré que la plupart des lncARN sont surexprimés, et qu'un plus petit nombre sont sous-exprimés [79].

D'autres exemples, non exhaustifs, de l'implication des lncARN sont présentés dans l'**Annexe 10**, p.85.

6.2.5. ARN circulaires

Certains gènes humains produisent des circARN par un mécanisme d'épissage alternatif rétrograde : le rétro-épissage [83]. Ce mécanisme conduit à la formation d'une structure en boucle fermée, qui confère aux circARN une **stabilité élevée** ainsi qu'une **résistance accrue à la dégradation** par les exonucléases en comparaison de leurs homologues linéaires [84].

Dans le noyau, ils sont impliqués dans la **régulation de la transcription** ou l'**épissage** des ARNm ; dans le cytoplasme, ils **séquestrent des miARN et des protéines** [83].

Dans les CCB, les circARN, à l'instar des autres ARNnc, jouent des rôles doubles, pouvant agir comme des **promoteurs** ou des **suppresseurs de tumeurs**.

Des circARN sont également **spécifiques aux tissus**, ce qui pourrait faire d'eux des **biomarqueurs** non invasifs.

En conclusion, les circARN offrent des perspectives intéressantes en tant que régulateurs, biomarqueurs et cibles thérapeutiques dans les CCB. En particulier, leur stabilité et leur rôle spécifique dans les voies cellulaires en font des candidats idéaux pour des approches cliniques innovantes [79].

D'autres exemples, non exhaustifs, de l'implication des circARN sont présentés dans l'**Annexe 11**, p.87.

6.3. Apports des thérapies à ARN face aux traitements conventionnels

6.3.1. Chimiothérapies : modulation de la chimiorésistance

Les miARN, les lncARN et les circARN représentent la majorité des **ARN non codants impliqués dans la chimiorésistance**.

Des recherches ont démontré l'implication de ces ARN non codants dans la résistance à ces médicaments via des **mécanismes responsables de dysrégulations** : de l'apoptose (inhibition) ; de l'expression de certains transporteurs des principes actifs chimiothérapeutiques (baisse de la concentration intracellulaire) ; des mécanismes de réparation de l'ADN (réduction) ; des voies de signalisation prolifératives et pro-

inflammatoires (augmentation) ; et de l'expression de gènes impliqués dans l'élimination du principe actif (surexpression) [85, 86].

La modulation de l'expression de ces différents ARN par des thérapies utilisant elles-mêmes l'ARN pourrait potentiellement **augmenter l'efficacité des chimiothérapies** dans le traitement des CCB.

6.3.2. Immunothérapies : potentialisation des réponses immunitaires

Moduler l'expression des lncARN pourrait également **améliorer les traitements actuels d'immunothérapie**.

En effet, plusieurs lncARN liés à l'immunité sont supposés avoir des **fonctions régulatrices dans les mécanismes immunitaires** au niveau épigénétique. Les lncARN contrôlent l'activation et la différenciation des lymphocytes T et B lors de la réponse immunitaire adaptative. Ils ont également un rôle dans la régulation de l'activité des cellules immunitaires innées et dans la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [87].

En modulant l'homéostasie des cellules immunitaires, leur fonction et les substances anti-inflammatoires, les lncARN influencent donc les réponses immunitaires, faisant d'eux des immunorégulateurs. Un facteur clé contribuant à la résistance à l'immunothérapie pourrait donc être l'environnement immunosuppresseur que ces lncARN créent en modifiant les réponses immunitaires [88].

6.3.3. Radiothérapie : synergie thérapeutique ARN-radiothérapie

En plus de ses effets cytotoxiques directs par action sur l'ADN des cellules tumorales, la radiothérapie est également capable de modifier la réponse immunitaire antitumorale par différents mécanismes. Cela inclut l'induction de la mort cellulaire ; la stimulation de l'infiltration leucocytaire tumorale ; et la modification du microenvironnement tumoral. La dualité d'action de l'irradiation sur la réponse immune (effets immunogènes et effets immunosuppresseurs) explique la nécessité d'**associer la radiothérapie à des agents d'immunothérapie** [89].

Les ARN non codants, tels que les lncARN, possèdent des propriétés immunorégulatrices, tandis que l'ARNm peut être utilisé pour produire des protéines antigéniques. Ces approches s'intègrent ainsi pleinement dans les stratégies visant à moduler l'immunité antitumorale. Associés à la radiothérapie qui présente des **effets synergiques**, leur

efficacité pourrait s'en trouver ainsi **améliorée**, comme le suggèrent déjà certaines études [76].

6.3.4. Effets indésirables

Les thérapies à ARN offrent globalement un meilleur profil de tolérance par rapport aux autres traitements du cancer, notamment la chimiothérapie classique, avec des **effets indésirables systémiques moins importants**. Cela s'explique par leur meilleure spécificité comparée aux molécules thérapeutiques classiques, bien que des effets hors cibles soient aussi possibles avec des ARN thérapeutiques non codants. Les ARN thérapeutiques présentent toutefois une immunogénicité accrue, en lien avec la réponse inflammatoire qu'ils peuvent induire[§] [61].

7. Limites actuelles des thérapies à ARN

L'administration des ARN médicaments nécessite toutefois de lever des obstacles qui s'opposent à leur efficacité. Ces obstacles sont de plusieurs types [78].

7.1. Instabilité dans l'organisme

La stabilité des ARN dans les liquides biologiques et les tissus est très faible du fait de leur dégradation rapide par les endo- et exonucléases. Cela signifie que, pour être efficaces, ils doivent être protégés contre cette dégradation afin de ne pas voir leur proportion diminuer après administration intraveineuse [78].

7.2. Effets hors cible

Ces effets hors cible ne sont pas souhaitables car ils peuvent conduire à une mutation dangereuse de l'expression des gènes et à une transformation cellulaire inattendue [90]. Des études récentes ont démontré que la plupart de ces effets sont le résultat d'une homologie au niveau de la séquence nucléotidique de l'ARN. Ce problème ne peut pas être ignoré dans le développement de ces thérapies. À mesure que les connaissances sur les mécanismes d'action des différents ARN progressent, les approches bio-informatiques prédictives mises en œuvre pour leur conception devraient permettre de réduire considérablement les risques de ces effets hors cible.

[§] Section 7.4 Réaction immunitaire, p.70

7.3. Faible efficacité de délivrance

Les ARN doivent efficacement pénétrer les cellules cibles et atteindre leur site d'action intracellulaire. Cependant, la masse molaire élevée ainsi que la charge électrique négative des acides nucléiques s'opposent à la diffusion à travers la membrane plasmique des cellules et donc à leur activité intracellulaire [78].

7.4. Réaction immunitaire

L'injection intraveineuse des acides nucléiques peut également être à l'origine d'une réponse immunitaire non souhaitable. Bien que ce processus s'avère bénéfique dans le cas d'une vaccination par ARNm contre des cellules cancéreuses exprimant des antigènes tumoraux, il est à proscrire dans le cas de la thérapie par d'autres ARN afin de ne pas compromettre leur efficacité. En effet, les ARNc peuvent dans certains cas stimuler la réponse immunitaire, induire le déclenchement de la réponse interféron et provoquer la mort cellulaire [91].

8. Perspectives d'amélioration

Afin de surmonter ces obstacles, plusieurs approches ont été développées :

L'une d'entre-elles consiste en l'**incorporation de nucléotides modifiés chimiquement***. Ces modifications chimiques peuvent concerner une, ou plusieurs, des structures des nucléotides de l'ARN et permettent d'**améliorer sa stabilité** [70].

Cependant, de nombreux travaux restent à effectuer dans ce domaine, car ces modifications, en particulier lorsqu'elles sont nombreuses, peuvent induire une baisse d'efficacité et/ou une augmentation de la toxicité [92].

Une seconde approche consiste à **générer chimiquement des conjugués moléculaires** capables de permettre à l'ARN thérapeutique de **cibler spécifiquement un type cellulaire** précis. L'addition d'une molécule de N-acétylgalactosamine (GalNAc)** permet par exemple un adressage ciblé des hépatocytes via la reconnaissance d'un récepteur spécifique [71].

* Voir **Annexe 12**, p.89

** Voir **Annexe 13**, p.90

En dépit de l'application clinique décrite précédemment, l'adressage vis-à-vis d'autres organes que le tissu hépatique reste complexe. Cela ne constitue pas forcément un défaut majeur pour l'obtention d'une réaction immunitaire dans le cadre d'un ARNm thérapeutique. En revanche, pour l'utilisation d'ARNnc thérapeutiques, il semble plus important de concevoir des systèmes d'adressage qui prennent en compte des aspects phénotypiques spécifiques des cellules que l'on souhaite atteindre.

Mentionnons également que d'autres voies d'administration ont fait la preuve d'une certaine efficacité dans des études précliniques. C'est le cas de la voie intratumorale [93] dans le cadre du cancer du pancréas. Des travaux sur des voies d'administrations alternatives à la voie intraveineuse sont encore trop rares, mais leur multiplication pourrait peut-être permettre d'identifier d'autres mécanismes ou modes d'administration qui améliorent le ciblage cellulaire.

L'autre approche qui permet d'améliorer à la fois le ciblage cellulaire, mais aussi la délivrance aux cellules, est la **conception de systèmes de vectorisation (encapsulation)** qui peuvent être des vecteurs inorganiques (silice mésoporeuse, carbone/graphène, or, magnétique) ou organiques (viraux, bactériens, polymériques ou encore lipidiques) [72].

Actuellement, ce sont les nanoparticules lipidiques* qui sont les plus utilisées en tant que vecteurs de délivrance de l'ARN, du fait de leurs nombreux atouts :

- Un effet de perméabilité et de rétention accrue, surtout dans les vaisseaux tumoraux ;
- Une protection contre la dégradation enzymatique des nucléases ;
- Un transport facilité à travers la membrane cellulaire en augmentant l'internalisation des ARN dans les cellules ;
- Une réduction des effets indésirables en ciblant uniquement les cellules cancéreuses, ce qui minimise l'impact sur les tissus sains.

Cependant, toutes les technologies de vectorisation présentent des avantages et des inconvénients dont une toxicité encore trop importante dans le cas des LNP. Toutes ses approches devront donc continuer à faire l'objet de recherches et d'amélioration. En effet,

* Voir **Annexe 14**, p.90

la structuration de ces vecteurs, de même que leur mode d'entrée dans la cellule, se révèlent souvent déterminants pour contourner la détection des ARN par les senseurs du système immunitaire [72].

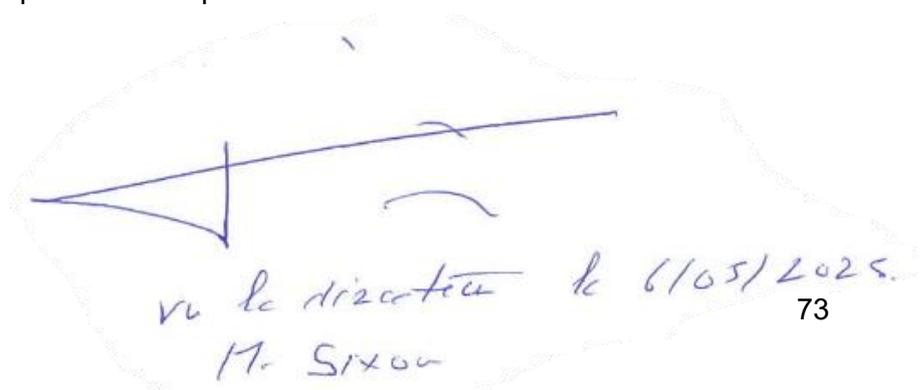
Conclusion

Les cancers de la cavité buccale constituent un véritable enjeu de santé publique, de par leur incidence croissante et leur impact délétère sur la qualité de vie des patients. Malgré les progrès réalisés dans leur prise en charge, le pronostic reste souvent réservé, notamment en raison d'un diagnostic tardif et des effets indésirables lourds des traitements conventionnels. Dans ce contexte, le rôle du chirurgien-dentiste apparaît fondamental, non seulement dans la prévention et le dépistage, mais aussi dans l'accompagnement thérapeutique des patients tout au long de leur parcours de soins.

Les thérapies à ARN représentent une avancée majeure en oncologie et offrent de nouvelles perspectives pour le traitement des CCB. Qu'il s'agisse de l'ARN messager utilisé à des fins vaccinales ou des ARN non codants impliqués dans la régulation tumorale, ces approches ouvrent la voie à des stratégies plus ciblées et potentiellement mieux tolérées. Néanmoins, des défis demeurent, notamment en ce qui concerne la stabilité de l'ARN, la délivrance efficace aux cellules tumorales et la maîtrise des effets hors cible.

Si les thérapies à ARN n'en sont qu'à leurs débuts dans le domaine de la cancérologie orale, elles constituent un espoir tangible pour l'avenir. À l'heure où la médecine personnalisée devient une réalité, leur développement pourrait transformer en profondeur la prise en charge des cancers de la cavité buccale et offrir de nouvelles solutions aux patients. Le défi reste donc d'intégrer ces innovations aux protocoles thérapeutiques existants tout en assurant leur efficacité et leur innocuité.

L'efficacité de ces nouvelles stratégies thérapeutiques, comme celle des traitements actuels, dépendra toujours d'une prise en charge précoce. Ainsi, en première ligne face aux lésions suspectes, le chirurgien-dentiste se doit de continuer de jouer un rôle déterminant dans le diagnostic précoce, permettant ainsi d'optimiser les chances de succès des traitements et d'améliorer le pronostic des patients atteints de cancers de la cavité buccale.



vu le directeur le 6/05/2025.
Mr. Sixou

Annexes

Annexe 1 - Classification topographique des maladies oncologies (CIM-O3) codes C02.0 à C06.9)[9].

C00-C14 LÈVRE, CAVITÉ BUCCALE ET PHARYNX

C00 LÈVRE (à l'exclusion de la peau de la lèvre C44.0)

C00.0 Face externe de la lèvre supérieure

Muqueuse sèche de la lèvre supérieure
Vermillon de la lèvre supérieure
Lèvre supérieure SAI (à l'exclusion de la peau de la lèvre supérieure C44.0)

C00.1 Face externe de la lèvre inférieure

Muqueuse sèche de la lèvre inférieure
Vermillon de la lèvre inférieure
Lèvre inférieure SAI (à l'exclusion de la peau de la lèvre inférieure C44.0)

C00.2 Face externe de la lèvre SAI

Muqueuse sèche de la lèvre SAI
Vermillon de la lèvre SAI

C00.3 Muqueuse de la lèvre supérieure

Face interne de la lèvre supérieure
Muqueuse humide de la lèvre supérieure
Frein de la lèvre supérieure

C00.4 Muqueuse de la lèvre inférieure

Face interne de la lèvre inférieure
Muqueuse humide de la lèvre inférieure
Frein de la lèvre inférieure

C00.5 Muqueuse de la lèvre SAI

Face interne de la lèvre SAI
Lèvre endobuccale SAI
Muqueuse humide de la lèvre SAI
Frein de la lèvre SAI

C00.6 Commissure des lèvres

Commissure labiale

C00.8 Lésion à localisations contiguës de la lèvre
(Voir note page 53)

C00.9 Lèvre SAI (à l'exclusion de la peau de la lèvre C44.0)

C01 BASE DE LA LANGUE

C01.9 Base de la langue SAI

Face dorsale de la base de la langue
Langue postérieure SAI
Pente pharyngée de la langue
Portion fixe de la langue (en arrière du V lingual)
Tiers postérieur de la langue
Racine de la langue

C02 AUTRES LOCALISATIONS ET LOCALISATIONS NON SPECIFIEES DE LA LANGUE

C02.0 Face dorsale de la langue SAI

Face dorsale de la partie mobile de la langue (en avant du V lingual)
Face dorsale des 2/3 antérieurs de la langue
Ligne médiane de la langue

C02.1 Bord de la langue

Bord de la partie mobile de la langue
Bord latéral de la partie mobile de la langue
Pointe de la langue

C02.2 Face ventrale de la langue SAI

Face ventrale de la partie mobile de la langue SAI
Face ventrale des 2/3 antérieurs de la langue
Frein de la langue
Filet de la langue

C02.3 Deux tiers antérieurs de la langue SAI

Langue antérieure SAI
Partie mobile de la langue SAI

C03.9 Gencive SAI

Alvéole SAI
 Alvéole dentaire
 Muqueuse alvéolaire SAI
 Muqueuse du rebord alvéolaire SAI
 Tissu parodontal
 Tissu périodontal
 Tissu parodontique

C04 PLANCHER DE LA BOUCHE**C04.0 Plancher antérieur de la bouche**

Caroncule sublinguale
 Devant de la jonction prémolaire-canine

C04.1 Plancher latéral de la bouche**C04.8 Lésion à localisations contiguës du plancher de la bouche (Voir note page 53)****C04.9 Plancher de la bouche SAI****C06.1 Vestibule de la bouche**

Sillon gingivo-jugal
 Sillon gingivo-labial

C06.2 Région rétromolaire

Triangle rétromolaire
 Trigone rétromolaire
 Commissure intermaxillaire

C06.8 Lésion à localisations contiguës de la bouche, parties autres et non spécifiées

(Voir note page 53)

C06.9 Bouche SAI

Cavité buccale
 Cavité orale
 Muqueuse buccale
 Glandes salivaires accessoires SAI
(Voir règles de codage page 40 et note sous C08)

Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie troisième édition – CIM-O-3**C02.4 Amygdale linguale****C02.8 Lésion à localisations contiguës de la langue**

(Voir aussi note page 53)

Zone de jonction de la langue
 (Bord de la langue à l'union de la partie mobile de la langue (2/3 antérieurs) et de la base de la langue (tiers postérieur) autour de l'insertion linguale du pilier antérieur)

C02.9 Langue SAI

Lingual SAI

C03 GENCIVE**C03.0 Gencive supérieure**

Gencive du maxillaire supérieur
 Muqueuse alvéolaire supérieure
 Muqueuse du rebord alvéolaire supérieur
 Alvéole dentaire supérieure

C03.1 Gencive inférieure

Gencive de la mandibule
 Gencive du maxillaire inférieur
 Muqueuse alvéolaire inférieure
 Muqueuse du rebord alvéolaire inférieur
 Alvéole dentaire inférieure

C05 PALAIS**C05.0 Palais dur**

Palais osseux
 Voûte palatine

C05.1 Palais mou SAI (à l'exclusion de la face nasopharyngée du palais mou C11.3)

Voile du palais SAI

C05.2 Luette

Uvule

C05.8 Lésion à localisations contiguës du palais

(voir aussi note page 53)

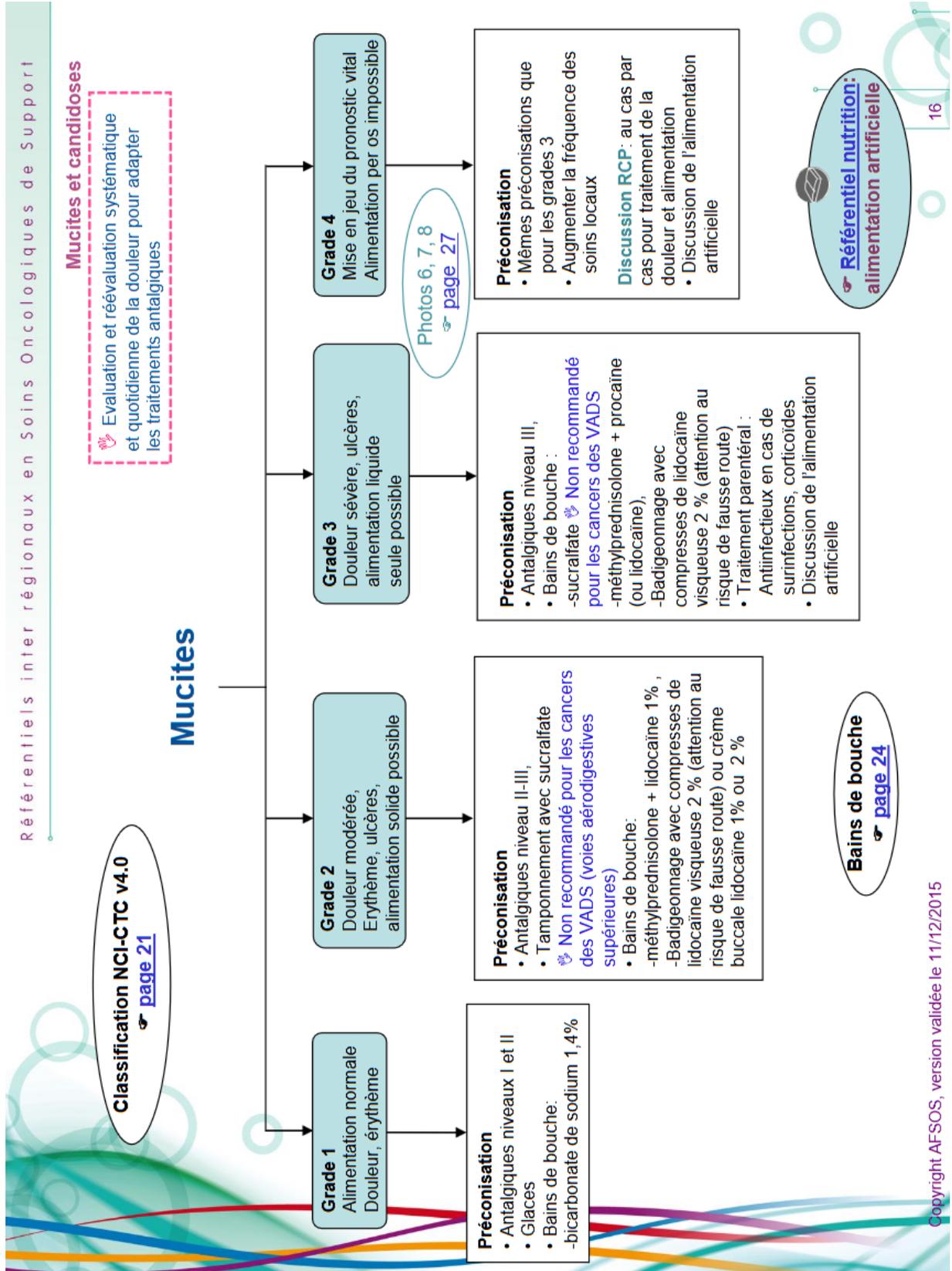
Jonction du palais osseux et du palais mou

C05.9 Palais SAI

Plafond de la cavité buccale

C06 AUTRES LOCALISATIONS ET LOCALISATIONS NON SPÉCIFIÉES DE LA BOUCHE**C06.0 Muqueuse de la joue**

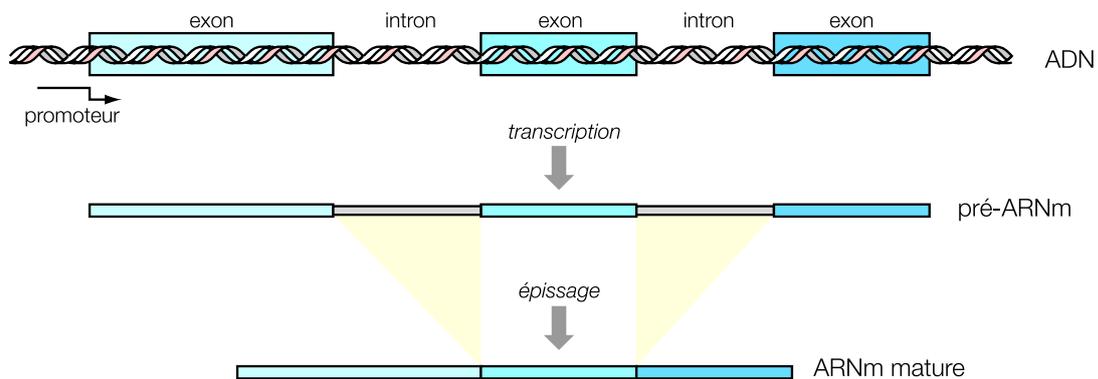
Face interne de la joue
 Muqueuse jugale
 Muqueuse buccale



Annexe 3 - Processus de transcription et d'épissage d'un ARNm.

(Illustrations fournies par Wikipedia sous licence CC BY-SA 4.0)

L'épissage est un processus clé dans la maturation de l'ARNm à partir d'un gène. Un gène est composé d'exons (séquences codantes) et d'introns (séquences non codantes). Lors de la transcription, l'ADN est d'abord copié en un pré-ARNm contenant exons et introns. L'épissage permet de supprimer les introns et d'assembler les exons pour former un ARNm mature, prêt à être traduit en protéine. L'épissage est essentiel pour générer des protéines fonctionnelles et optimiser l'expression des gènes. Il peut aussi être alternatif, permettant de combiner différemment les exons d'un même gène pour produire plusieurs protéines à partir d'un seul gène, augmentant la diversité protéique. Les introns, bien qu'éliminés, jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes et l'évolution du génome.



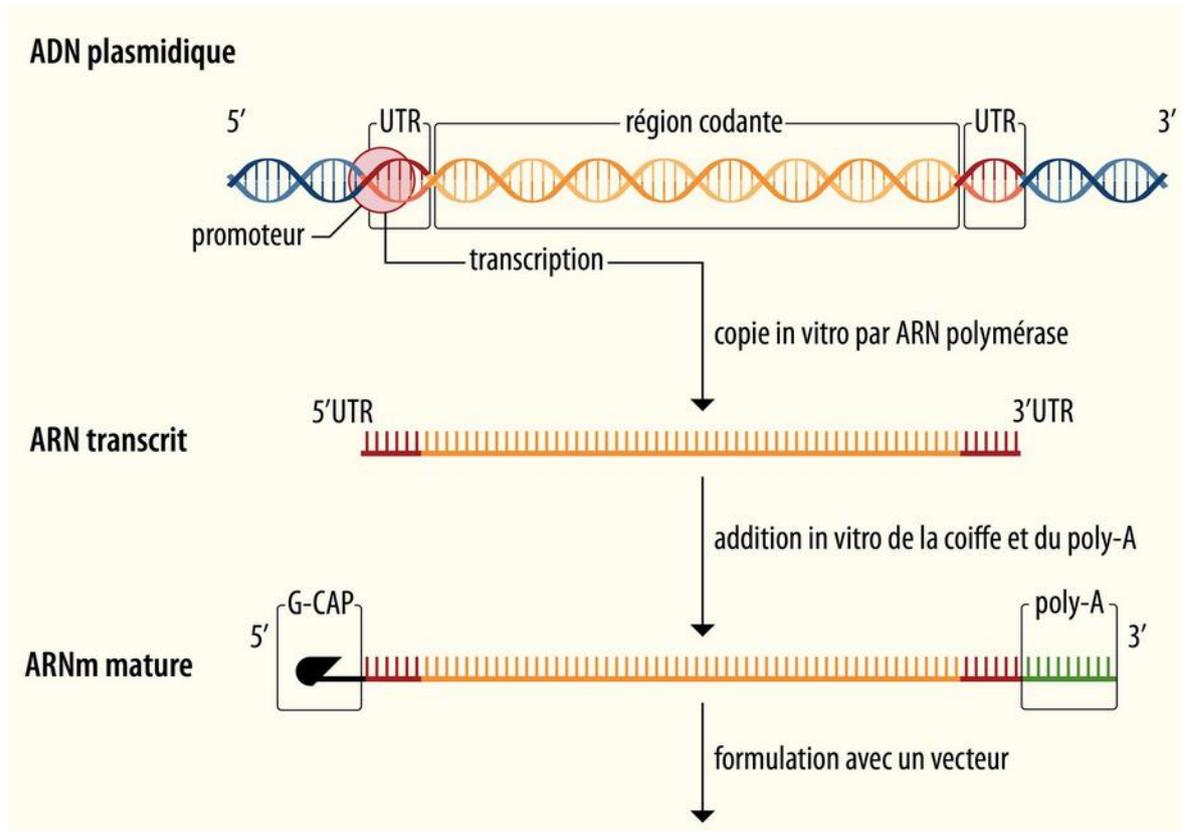
Annexe 4 - Code génétique.

(Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC) [60].

base ou nucléotide initial	base ou nucléotide central								base ou nucléotide final
	U		C		A		G		
U	UUU	phénylalanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leucine	UCA		UAA	non-sens stop	UGA	non-sens stop	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane	G
C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	CGA	A		
	CUG		CCG		CAG	CGG	G		
A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA	méthionine	ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	A
	AUG		ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	GGA	A		
	GUG		GCG		GAG	GGG	G		

Annexe 6 - Production in vitro d'ARNm thérapeutique.

(Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC)[94].



Annexe 7 - Expression de miARN dans des échantillons biologiques provenant de CECB par rapport à des témoins sains.

(Présentation synthétique des résultats provenant de l'article de Hashemi et al. [79])

miARN	Echantillon source	Impact du miARN sur le cancer de la cavité buccale
(miR-222-3p, miR-150-5p, and miR-423-5p) varying levels between healthy and cancer groups, (miR-130b-3p and miR-221-3p) for comparison	250 patients (70 normal, 66 Oral leukoplakia, and 114 OSCC) (OSCC : oral squamous cell carcinoma = CECB : carcinome épidermoïde de la cavité buccale)	miR-222-3p and miR-423-5p connected to more advanced cancer stages. (miR-150-5p/miR-222-3p and miR-150-5p/miR-423-5p) effectively differentiates between healthy and precancerous conditions.
miR-24-3p, miR-21-5p, let-7c-5p, miR-99a-5p, miR-100-5p	Patients (total n = 190), including OSCC (n = 53) and OPMD (oral potentially malignant disorders = affections orales à potentiel malin) (n = 74)	86.8% sensitivity and 81.5% specificity. Older age and female gender are associated with higher dysregulation score. OPMDs subgroups have significantly different dysregulation score.
miR-486-3p	OSCC patients Tissue, saliva, and plasma samples (n = 46)	Promoting gene ANK1 methylation leads to downregulation of miR-486-3p, which inhibits gene expression of DDR1, promoting cancer growth
miR-24-3p	49 patients with OSCC	Salivary exosomal miR-24-3p is a promising diagnostic biomarker for OSCC, targeting PER1 to maintain cell proliferation
Five miRNAs up-regulated in OSCC patients (miR-412-3p, miR-489-3p, miR-512-3p, miR-597-5p, and miR-603) and eight miRNAs expressed only by OSCC patients (miR-27a-3p, miR-302b-3p, miR-337-5p, miR-373-3p, miR-494-3p, miR-517b, and miR-520d-3p, miR-645)	A total of 21 patients with OSCC (12 men and 9 women)	Two miRNAs (miR412-3p and miR-512-3p) were found to be overexpressed in OSCC patients, while two miRNAs (miR-302b-3p and miR-517b3p) were selectively enriched in EVs from OSCC patients

miR-375	The CAL-27, Tca8113, UM1 and UM2 OSCC cell lines	MiR-375 expression levels were reduced in metastatic OSCC cell lines UM1 and CAL-27, and overexpression suppressed migration and invasion. PDGF-A was identified as a direct target gene of miR-375, and overexpression reversed its effect on migration and invasion in UM1 cells.
miR-203	Normal human oral keratinocytes, The human oral cancer cell line YD-38	MiR-203 expression in YD-38 cells was found to be down-regulated, decreasing cell viability and increasing DNA segmentation. Over-expression of miR-203 led to apoptosis in YD-38 cells. The down-regulation of Bmi-1, an oncogene, was also observed, with both mRNA and protein levels reduced
miR-211	OSCC tissues and cell lines (SCC6, SCC9, SCC25, HN4, and HN6)	BIN1 and miR-211 were low in OSCC tissues and cell lines, inhibiting their proliferation, migration, and invasion. MiR-211, a highly expressed miRNA, could bind with BIN1's 3'-UTR, triggering its degradation. MiR-211 inhibitors could suppress malignant behaviors by upregulating BIN1 expression and inhibiting the EGFR/MAPK pathway
miR-5580-3p	40 patients diagnosed with oral cancer, The human oral cancer cell lines (SCC-4, SCC-9 and Cal-27), as well as the human oral epithelial cell line	miR-5580-3p was downregulated while LAMC2 was upregulated in OC tissues, and miR-5580-3p suppressed OC cell growth and motility by inhibiting LAMC2
let-7a, let-7d, let-7f and miR-16, miR-29b, miR-142-3p, miR-144, miR-203, and miR-223, f miR-1275	discovery cohort (n = 29) and validation cohort (n = 61) of primary OSCC tissue specimens	let-7a, let-7d, let-7f, and miR-16 were downregulated, while miR-29b, miR-142-3p, miR-144, miR-203, and miR-223 were upregulated. Notably, miR-1275 exhibited variable expression associated with lymph node invasion, and miR-223 correlated with advanced tumor stage/size. In silico analysis highlighted the involvement of these miRNAs in modulating tumor suppressor and oncogene pathways, suggesting a dual role in PI3K/Akt and p53 signaling regulation.
miR-376c-3p	49 paired OSCC and normal oral epithelial tissue	MiR-376c-3p targets HOXB7 to decrease OSCC fission, proliferation, migration, and invasion while inducing cell death

Annexe 8 - Impact de divers piARN sur le CCB.

(Présentation synthétique des résultats provenant de l'article de Hashemi et al. [79])

piARN	Echantillon source	Impact sur le cancer de la cavité buccale
piR-33422	Human oral keratinocytes cells in tongue squamous cell carcinoma	down-regulated piR-33422 might increase the expression of a gene (FDFT1) involved in cancer progression and Down-regulated: OGA, BDH1, TAT, HYAL4
PIWIL2	human 137 OSCC, THP-1 cells	PIWIL2 expression is linked to worse outcomes in OSCC and a higher risk of developing OSCC from precancerous lesions (OL). PIWIL2 is present in both cancer cells and immune cells in the tumor environment
PIWIL2	60 OSCC patients, cell lines (Tca8113, SCC9, SCC25, CAL27, HN12, HSU3, and FADU) and a normal human oral keratinocyte cell line	Silencing PIWIL2 in the Tca8113 OSCC cell line induces cell cycle arrest and apoptosis and significantly suppresses migration and invasion abilities, correlated with the malignancy stage of OSCC.
piR-1037	SCC4, SCC9, SCC15 and SCC25 OSCC cell lines or tumor xenografts	Suppressing piR-1037 upregulation increases the sensitivity of OSCC cells to CDDP and inhibits cell motility by affecting EMT. piR-1037 directly binds to XIAP, a key apoptotic inhibitor involved in chemoresistance

Annexe 9 - Impact de divers snoARN sur le CCB.

(Présentation synthétique des résultats provenant de l'article de Hashemi et al. [79])

snoARN	Echantillon source	Impact sur le cancer de la cavité buccale
SNORD114-17- NNMT SNORA36B-CIRBP U3(chr2)-CTNBL1 U3(chr17)-ZNF101 SNORA36B	510 Head and Neck Carcinoma samples	SNORA36B and U3 (chr17), two of the five snoRNAs, are protective, whereas the other three are risk factors.
14qI-4, 14qII-22, ACA17, ENSG00000263442, ENSG00000264591, ENSG00000265325, ENSG00000265607, ENSG00000266646, ENSG00000266755, U84, mgh18S-121, U18A, U8, ENSG00000207118, 14qII-12, U28	8 OSCC samples and eight control samples of keratinized gums	15 were overexpressed, whereas one was under expressed. Patients with ENSG000002645191, ENSG00000263442, ENSG00000265325, ENSG00000265607, ENSG00000266646, ENSG00000266755, ENSG00000207118, U8, and U28 expression levels lower than the mean had a longer survival time. There are differences in 14qII-22 expression levels between males and females, as well as lower U28 expression levels in cases with strong differentiation.
SNHG20	90 patients with OSCC The NHOK, TSCCA, SCC15, SCC25, and CAL27 cell lines	It was observed that TSCCA, SCC15, SCC25, and CAL27 cells expressed more SNHG20. In OSCC tissues, SNHG20 was markedly elevated in comparison to nearby non-tumor tissues. SNHG20 modulates the miR-19b- 3p/RAB14 axis to inhibit the biological activity of OSCC.

SNHG16	29 pairs of OSCC tissues and normal tissues. SCC-25, CAL-27, Tca8113 and TSCCA cells and normal human oral keratinocyte	When comparing normal tissues and human oral keratinocyte cells to OSCC tissues and cell lines, SNHG16 was overexpressed. In OSCC tissues, there was an obvious positive connection between SNHG16 and c-Myc expression.
SNHG15	Human OSCC cell lines (SCC-15, SCC-9, SCC-25, and HSC-2) and normal oral keratinocytes	In OSCC cells, SNHG15 is overexpressed. The ability of OSCC cells to proliferate, migrate, and invade was inhibited by SNHG15 inhibition, although this also caused apoptosis in these cells. SNHG15 elevated DAAM1 manifestation through the use of miR-188-5p, contributing to the OSCC process.

Annexe 10 - Impact de divers lncRNA sur le CCB.

(Présentation synthétiques des résultats provenant de l'article de Hashemi et al. [79])

lncARN	Echantillon source	Impact du lncARN sur le cancer de la cavité buccale
lncRNA MALAT1	OSCC cell lines (HSC3, SCC9, SCC15 and SCC25) and normal human oral keratinocytes cells- OSCC tissues (n=20, 16 male and 4 female)	Upregulation of MALAT1 promotes proliferation and invasion of OSCC cells by targeting the miR-101/EZH2 axis.
lncRNA GAS5	OSCC tissues samples (n = 6), cell lines, including HSC3, HSC6, SCC15, SCC25, cal-27, and UM1	GAS5 regulates the miR-21/PTEN axis, controlling cell proliferation, migration, invasion, and EMT in OSCC, suggesting targeting GAS5 or the miR-21/PTEN axis could be lead to novel OSCC therapies.
lncRNA MEG3	The OSCC cell lines SAS (tongue squamous cell carcinoma) and GNM (gingival carcinoma neck metastasis)	correlation between low MEG3 expression, increased miR-421 activity, and enhanced OC stem cell (CSC) features
lncRNA CASC2	OSCC tissues (n=69), OSCC cell lines (Tca8113, SCC-9, TSCCa, CAL-27) and normal oral keratinocyte (NOK) cell line	CASC2 expression is downregulated in OSCC tissues and cells, causing poor clinical outcomes. Overexpression inhibits cell proliferation and may compete with miR-21, regulating PDCD4 expression
lncRNA CASC9	OSCC tissues (n=35) , OSCC cells, SCC15 and CAL27 cells	lncRNA CASC9 is highly expressed in OC and promotes tumor growth. CASC9 autophagy and apoptosis through the AKT/mTOR pathway.
lncRNA XIST	TSCC samples from patients (n = 3), CAL27 and SCC9 cells	regulating XIST and miR-29b expression, which might influence p53 and lead to inhibited cell growth, invasion, and increased apoptosis in TSCC
lncRNA GACAT1	TSCC samples from (n = 25), Tca8113, SCC1, SCC-4 and SCC-15 TSCC cells	GACAT1 overexpression in TSCC, potentially linked to decreased miR-149 expression

lncRNA MORT	OSCC samples from patients (n = 59), Cells of SCC090 and SCC25 cell lines	Positive correlation between ROCK1 and cancer progression, negative correlation between MORT and cancer progression. MORT overexpression inhibits proliferation by downregulating ROCK1
lncRNA HOXC13-AS	OSCC samples from patients (n = 56), OSCC cells (Fadu, TSCCA, HSU3, SCC15)	HOXC13-AS upregulation promotes OSCC cell proliferation, migration, and EMT via miR-378g/HOXC13 axis
lncRNA FENRR	OSCC samples from patients (n = 7), OSCC cell lines SCC25 and CAL27	FENRR, a lncRNA downregulated in OSCC, inhibits angiogenesis by suppressing the PI3K/AKT pathway in CAFs
lncRNA PAPAS	OSCC samples from patients (n = 68) and 52 healthy volunteers, SCC090 and SCC25 OSCC cell lines	lncRNA PAPAS promotes OSCC progression by upregulating TGF- β 1, making PAPAS a potential therapeutic target
lncRNA IFITM4P	Microarray: NM (n = 3), OL (n = 4), and OSCC (n = 5) samples, Leuk-1 (OL) and HN4 (OSCC), qRT-PCR validation: NM (n = 23), OL (n = 67), and OSCC (n = 46)	Scaffolding interaction between SASH1 and TAK1, leading to increased NF- κ B and PD-L1 expression, and immune escape of OL cells
lncRNA TIRY	OSCC samples from patients (n = 145), TCA8113 cell line	TIRY acts as a miRNA sponge, downregulating miR-14 and leading to increased expression of EMT markers (Snail, FOXC2, α -SMA, β -catenin, FSP1) via Wnt/ β -catenin signaling, promoting invasion and metastasis of OSCC cells

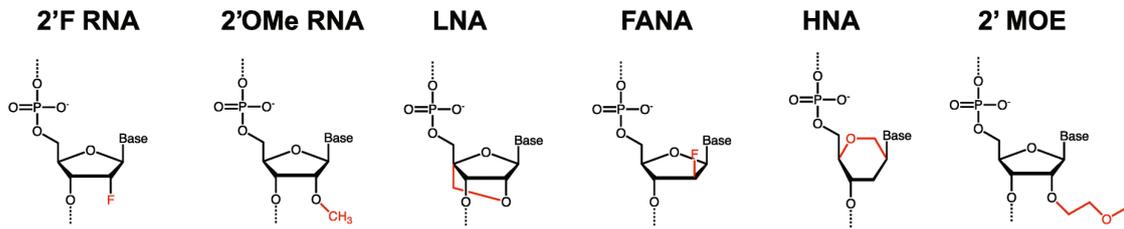
Annexe 11 - Expression de divers circARN dans des échantillons biologiques liés au CECB.

(Présentation synthétiques des résultats provenant de l'article de Hashemi et al. [79])

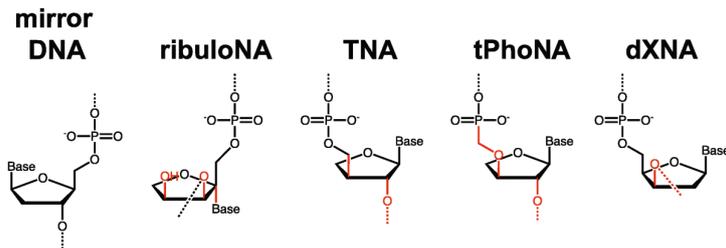
circARN	Echantillon source	Impact du circARN sur le cancer de la cavité buccale
Has-circ_000334, Has-circ_006740, Has-circ_006371	42 oral squamous cell carcinoma patients. OSCC cell lines (SCC9, SCC15, SCC25, CAL27) and normal oral keratinocyte cell line.	The OSCC tissues have significantly increased levels of circ_000334, circ_006740, and circ_006371 in comparison to normal tissues.
Has-Circ-DOCK1	The human OSCC cell lines CAL-27, SCC-9, SCC-25 and HOK. oral carcinoma tissues and adjacent normal tissues	circDOCK1 has an apoptotic regulatory role and is increased in OSCC. In OSCC tissue and cell lines, BIRC3 is substantially expressed while miR-196a-5p is expressed at a low level. Apoptosis of OSCC cells can be controlled by the circDOCK1/miR-196a-5p/BIRC3 pathway.
Hsa_circ_0008309	45 pairs of frozen OSCC tissues and adjacent normal tissues. SCC-15 and CAL27 cell lines.	In OSCC tissues, hsa_circ_0008309 has been markedly downregulated. In SCC15 and CAL27 cell lines, hsa_circ_0008309 is overexpressed, miR-136-5P and miR-382-5P expression is suppressed, and ATXN1_8300h protein levels are elevated. In OSCC cell lines, hsa_circ_0008309 may control the hsa_circ_0008309-miR-136-5P/miR-382-5P-ATXN1 pathway.
Hsa_circ_001242	40 OC tissue samples and paired adjacent normal tissues. OSCC cell lines (SCC-9, SCC-15, SCC25, CAL-27) and human normal oral keratinocyte (HOK)	The expression of hsa_circ_001242 was downregulated in OSCC cell lines and tissues. There exists a negative correlation between the expression of hsa_circ_001242, tumour size, and T stage

Has-Circ_0014359	30 pairs of tumor tissues and the adjacent normal tissues. Human OSCC cell lines (PE/CA-PJ41, SCC15, SCC25, and HSC-4) and oral mucosa epithelium cell line (NHOK)	Comparing OSCC tissues to normal tissues, there is a considerable increase in the expression of circ_0014359. When compared to adjacent normal tissues, the expression of miR-149 in tumour tissues is markedly lower. The upregulation of miR-149 in OSCC cells following circ_0014359 knockdown suggests that miR-149 is circ_0014359's target.
Hsa_circ_0001874 and hsa_circ_0001971	90 OSCC patients, 70 OLK subjects	When comparing OSCC patients to OLK patients, there was a significant rise in the expression of hsa_circ_0001874, as well as hsa_circ_0001971.
Has-Circ_0049396	27 pairs of OSCC and adjacent tissues. The OSCC cell lines (HSC-2, SJG-1, and H157), HEK293T cells, and human immortalized oral epithelial cells (HIOEC)	Through control of the miR-663b/ENDOU axis, overexpression of circ_0049396 reduces the malignant behavior of OSCC cells. The OSCC cells exhibited a considerable increase in miR-663b levels. Circ_0049396 targets miR-663b in OSCC cells. By modifying the miR-663b/ENDOU axis, circ_0049396 overexpression can suppress the malignant cell behaviour of OSCC and decrease tumour growth in vivo.
Hsa_circ_0112879	42 OSCC patients. The human OSCC cell lines SCC9, SCC15, SCC25, CAL27 and the human oral keratinocyte (HOK) cell line.	expression of hsa_circ_0112879 has down-regulated in OSCC tissues and cell lines. Based on bioinformatics analysis, has_circ_0112879 may have strong interactions with hsa-miR-654-3p, hsa-miR-338-3p, and hsa-miR-155-3p.
hsa-circ-0006203 hsa-circ-0004872	OSCC tissues	Both them are downregulated in OSCC

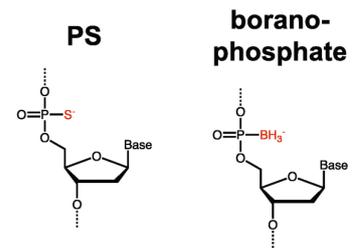
Sugar Modifications



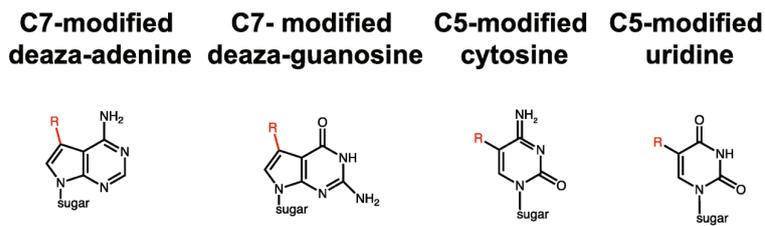
Sugar/Backbone Modifications



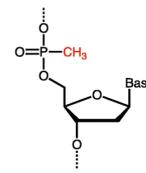
Backbone Modifications



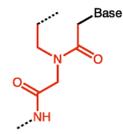
Base Modifications R=H, Cl, F, ...



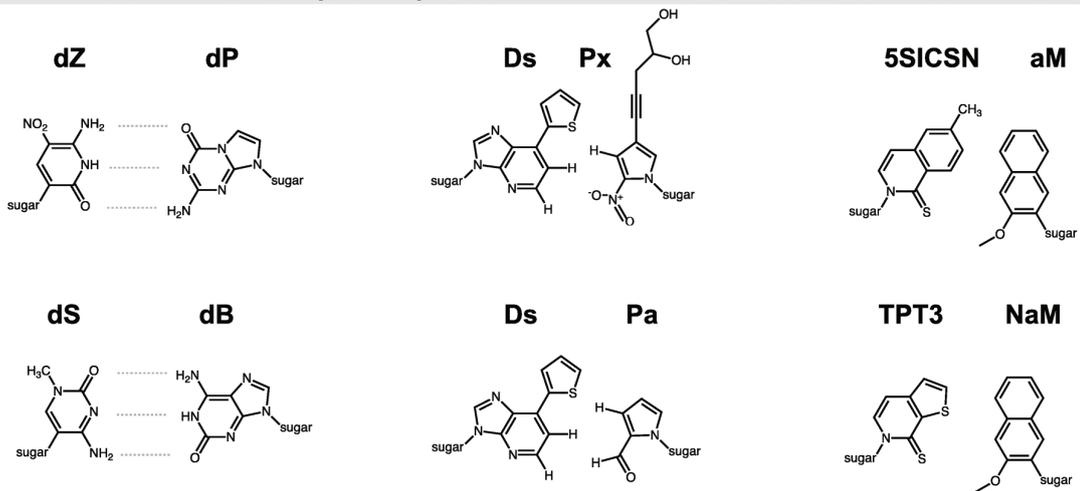
phNA



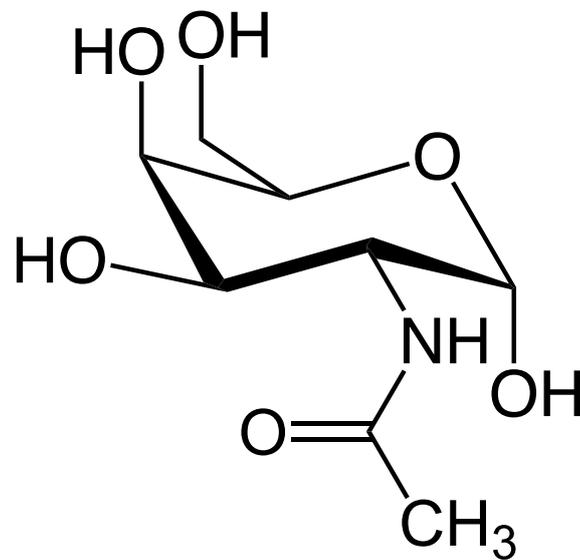
PNA



Unnatural Base Pairs (UBPs)



Annexe 13 - Molécule N-Acetylgalactosamine utilisée pour le ciblage hépatique.
 (Illustrations fournies par Wikipedia sous licence CC BY-SA 4.0)

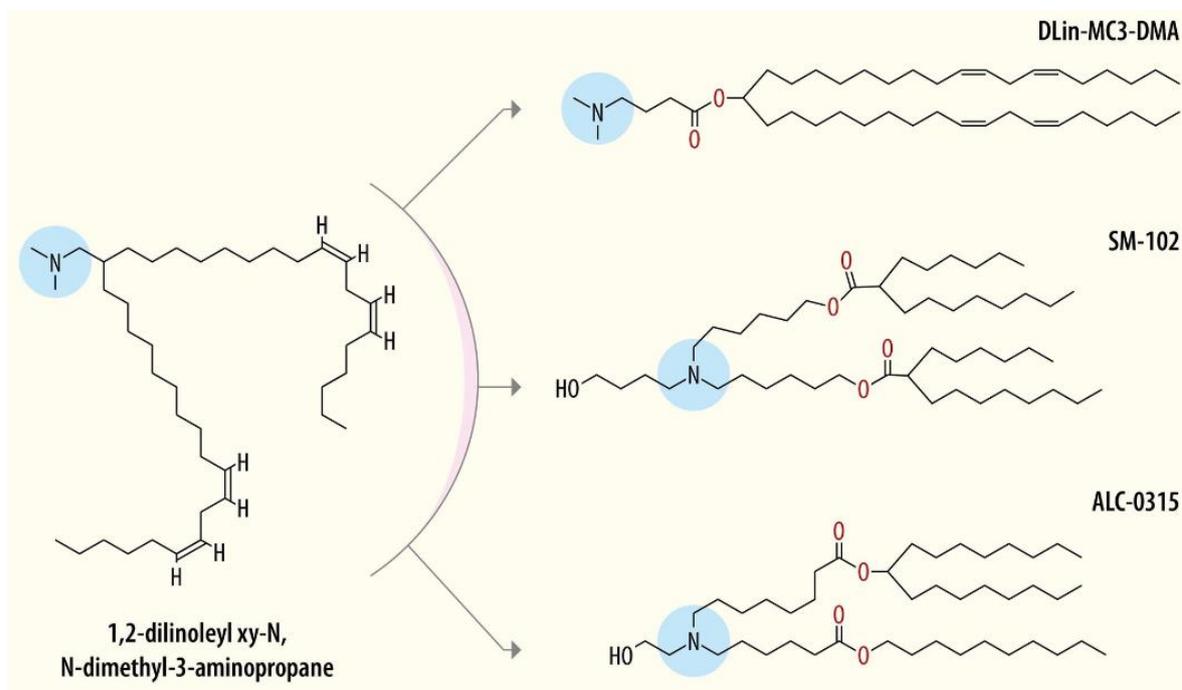


Annexe 14 - Lipides cationiques vecteurs d'ARNm.

(Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC)[94].

À gauche, le lipide ionisable initiale dont dérivent ;

À droite, DLin-MC3-DMA (utilisé dans la vectorisation des siRNA) ; SM-102 et ALC-0315 utilisés dans les vaccins à ARNm.



Liste des figures

Figure 1 – Étapes du développement tumoral : exemple du carcinome [2].	15
Figure 2 - Subdivision de la cavité buccale [7].	17
Figure 3 - Schéma de l'orifice buccal [7].	18
Figure 4 - Schéma de la cavité buccale [7].	18
Figure 5 - Schéma d'une coupe sagittale de la région buccale [7].	19
Figure 6 - Taille et extension des CCB.	22
Figure 7 - Atteinte ganglionnaire dans les CCB.	22
Figure 8 - Formes topographiques du CECB [8].	24
Figure 9 – Tumeurs malignes des tissus mous [8].	25
Figure 10 - Ostéosarcome mandibulaire (trigone rétro-molaire droit) [8].	25
Figure 11 - Tumeurs malignes odontogéniques [17] [18] [19].	26
Figure 12 - Tumeurs salivaires [8].	26
Figure 13 - Mélanome superficiel extensif [8].	27
Figure 14 - Sarcome de Kaposi de la langue [8].	27
Figure 15 - Métastases multiples linguales et cutanées péri-buccales d'un carcinome rénal [8].	28

Figure 16 - Affections orales à potentiel malin [8].....	28
Figure 17 - Traitement chirurgical d'un CCB [19].....	30
Figure 18 - Effets indésirables de la chirurgie.	32
Figure 19 - Effets indésirables de la radiothérapie.	33
Figure 20 - Effets indésirables des médicaments systémiques.	34
Figure 21 - Formes cliniques du CECB [8].....	39
Figure 22 - Symptômes évocateurs des CECB.....	40
Figure 23 - Éléments évocateurs d'adénopathies malignes.	41
Figure 24 - Aires ganglionnaires IA et IB. (Illustration : [7]).....	41
Figure 25 – Ostéonécroses [8].....	47
Figure 26 - Structure et assemblage des nucléotides. (Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC)[43].....	49
Figure 27 - Dogme central de la biologie moléculaire. (Illustrations fournies par Wikipedia sous licence CC BY-SA 4.0).....	51
Figure 28 - Acide phosphorique et pentoses des acides nucléiques. (Illustrations fournies par Encyclopaedia Universalis sous licence CC BY-NC)[43].....	55
Figure 29 - Nucléotides de l'ADN [58]. (Courtesy: National Human Genome Research Institute).....	55

Figure 30 - Nucléotides de l'ARN [58]. (Courtesy: National Human Genome Research Institute).....56

Figure 31 - Structure de l'ADN et appariement des bases [58]. (Courtesy: National Human Genome Research Institute)56

Figure 32 - Structure de l'ARN [59]. (Courtesy: National Human Genome Research Institute)57

Figure 33 - Classification des ARN [63].....59

Bibliographie

- [1] El Fakir Y. *Cancer: données générales, diagnostic et traitement*. Rabat: Yef édition, 2016.
- [2] Lemaire J, Larrue R, Perrais M, et al. Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer* 2020; 107: 1148–1160.
- [3] Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes Rendus Biologies* 2007; 331: 114–125.
- [4] Coppola C. *Cancer du plancher buccal : diagnostic et rôle du Chirurgien-dentiste*. Th. D., Paul Sabatier - Toulouse III, 2012.
- [5] Institut National Du Cancer. Les traitements des cancers des Voies aéro-digestives supérieures. 2018.
- [6] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. *TNM classification des tumeurs malignes*. 8e éd. Paris: Cassini, 2017.
- [7] Micheau A, Hoa D. e-Anatomy. Epub ahead of print 23 August 2008. DOI: 10.37019/e-anatomy.
- [8] Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, et al. *La muqueuse buccale: de la clinique au traitement*. Paris: Éd. Med'com, 2009.
- [9] Fritz A, Percy C, Jack A, et al. Classification internationale des maladies pour l'oncologie. *International classification of diseases for oncology 2008*.
- [10] Fouillet A, Ghosn W, Rivera C, et al. Grandes causes de mortalité en France en 2022 et tendances récentes. *Journal of Epidemiology and Population Health* 2024; 72: 202250.
- [11] Lapôtre-Ledoux B. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. 2022.
- [12] Paré A, Joly A. Cancers de la cavité buccale : facteurs de risque et prise en charge. *La Presse Médicale* 2017; 46: 320–330.
- [13] Defossez G, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides*. 2019.
- [14] Guizard A-V, Karima Hammas, Camille Lecoffre, et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Cavité buccale*. 2020.
- [15] Rochefort J, Radoi L, Campana F, et al. Le cancer de la cavité orale : une entité spécifique ? *Med Sci (Paris)* 2024; 40: 57–63.
- [16] Institut National Du Cancer. Cancers des voies aérodigestives supérieures/Du diagnostic au suivi. 2018.
- [17] Ranchod S, Titinchi F, Behardien N, et al. Ameloblastoma of the mandible: analysis of radiographic and histopathological features. *J Oral Med Oral Surg* 2021; 27: 6.

- [18] Estublier M, Desoutter A, Bodard A-GC. Mandibular ameloblastic carcinoma: case report and literature review. *J Oral Med Oral Surg* 2019; 25: 32.
- [19] Hascoet E, Cléac'h SL, Taugeron F, et al. Ameloblastic fibrosarcoma of the mandible: case report and literature review. *Med Buccale Chir Buccale* 2017; 23: 164–168.
- [20] Barthélémy I, Sannajust J-P, Revol P, et al. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *EMC - Stomatologie* 2005; 1: 277–294.
- [21] Peiffert D, Coche-Dequéant B, Lapeyre M, et al. Curiethérapie des cancers de la tête et du cou : synthèse des recommandations européennes et principales indications. *Cancer/Radiothérapie* 2018; 22: 359–366.
- [22] Ligue contre le cancer. Les traitements | Ligue contre le cancer, <https://www.ligue-cancer.net/les-traitements> (2024, accessed 27 February 2025).
- [23] Jihane Boustani. Etude des effets immunologiques de la radiothérapie et de son fractionnement pour optimiser son association avec la chimiothérapie et l'immunothérapie. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2022. Français. NNT : 2022UBFCE009. tel-04041402.
- [24] Institut National Du Cancer. Thérapies ciblées : modes d'action, <https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/principaux-traitements/medecine-de-precision/therapies-ciblees-modes-d-action> (2024, accessed 13 February 2025).
- [25] Institut National Du Cancer. Immunothérapie : mode d'action, <https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/principaux-traitements/medecine-de-precision/immunotherapie-mode-d-action> (2024, accessed 13 February 2025).
- [26] Cartographie publique ONCD, <https://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/cartographie/> (accessed 3 March 2025).
- [27] Bertrand X. Le chirurgien-dentiste : un acteur de la lutte contre le cancer. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 2005; 7: 3.
- [28] Markus J-P, Cristol D, Peigné J, et al. *Code de la santé publique: annoté, commenté en ligne*. 38e éd., 2024. Paris-La Défense: Lefebvre Dalloz-Dalloz, 2024.
- [29] Système national des données de santé. Patientèle des chirurgiens-dentistes libéraux par département - 2017 à 2022 | L'Assurance Maladie, <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/patientele-chirurgiens-dentistes-liberaux-departement> (2024, accessed 13 February 2025).
- [30] Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Dumond A. Facteurs nutritionnels et risque de cancer de la cavité buccale. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 2011; 112: 155–159.
- [31] Ameli. Pourquoi et comment faire vacciner son enfant contre le papillomavirus humain (HPV) ? *Ameli*, <https://www.ameli.fr/assure/actualites/pourquoi-et-comment-faire-vacciner-son-enfant-contre-le-papillomavirus-humain-hpv> (2024, accessed 13 February 2025).
- [32] Haremza C. Head and neck squamous cell carcinoma and metachronous second primaries. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 136 (2019) 367–372.

- [33] Rémi Jean Gilbert Delieuvain. *Place du chirurgien-dentiste dans la prise en charge des patients atteints de cancers de la sphère ORL. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04488096.*
- [34] Dufour I, Verstraete G, Raedemaeker J, et al. Bilan d'adénopathie en médecine générale: quand rassurer et quand référer? *Louvain Med* 2022 Mars; 141: 162-1672022.
- [35] SFCO. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaire., https://societechirorale.com/wp-content/uploads/2023/06/recommandations_foyers_infectieux_texte_court_1.pdf (2012).
- [36] AFSOS. Toxicités bucco-dentaires et cancer (radiothérapie)., https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2021/02/Toxicit%C3%A9s-bucco-dentaires-et-cancer-rth_AFSOS.pdf (2020).
- [37] AFSOS. Traitements médicaux du cancer et soins bucco-dentaires., https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/12/Traitements-m%C3%A9dicaux-du-cancer-et-soins-bucco-dentaires_AFSOS.pdf (2020).
- [38] Betty Benoit. *La curiethérapie des VADS : rôle de l'odontologiste et du laboratoire de prothèse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. hal-04517069. 2023.*
- [39] Zunzarren R. *Guide clinique d'odontologie.* 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2019.
- [40] AFSOS. Mucites et candidoses., https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Mucites_version_finale_AFSOS-2.pdf (2015).
- [41] Berche P. Histoire de la biologie moléculaire. *Feuillets de Biologie, 2016 333: 41-51.*
- [42] Frixione E, Ruiz-Zamarripa L. The “scientific catastrophe” in nucleic acids research that boosted molecular biology. *Journal of Biological Chemistry* 2019; 294: 2249–2255.
- [43] Universalis E. ACIDES NUCLÉIQUES. *Encyclopædia Universalis*, <https://www.universalis.fr/encyclopedie/acides-nucleiques/> (2025, accessed 16 February 2025).
- [44] Brachet J. Souvenirs sur les origines de la Biologie moléculaire. *barb* 1987; 73: 441–449.
- [45] Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953; 171: 737–738.
- [46] Crick F. Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* 1970; 227: 561–563.
- [47] Morillon A. *Les longs ARN non codants: la face cachée des génomes.* London: ISTE editions, 2018.
- [48] Kruger K, Grabowski PJ, Zaug AJ, et al. Self-splicing RNA: Autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of tetrahymena. *Cell* 1982; 31: 147–157.
- [49] Guerrier-Takada C, Gardiner K, Marsh T, et al. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell* 1983; 35: 849–857.

- [50] Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature* 1986; 319: 618–618.
- [51] Kim Y-K. RNA therapy: rich history, various applications and unlimited future prospects. *Exp Mol Med* 2022; 54: 455–465.
- [52] Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science* 1990; 247: 1465–1468.
- [53] Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity* 2005; 23: 165–175.
- [54] Weide B, Carralot J-P, Reese A, et al. Results of the First Phase I/II Clinical Vaccination Trial With Direct Injection of mRNA. *Journal of Immunotherapy* 2008; 31: 180–188.
- [55] Davis ME, Zuckerman JE, Choi CHJ, et al. Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles. *Nature* 2010; 464: 1067–1070.
- [56] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547: 222–226.
- [57] Fabrice Delaye D. *La Revolution de l'ARN messenger Vaccins et nouvelles therapies*. Odile Jacob, 2021.
- [58] National Human Genome Research Institute. Base Pair, <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Base-Pair> (2025, accessed 3 March 2025).
- [59] National Human Genome Research Institute. Central Dogma, <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Central-Dogma> (2025, accessed 3 March 2025).
- [60] Universalis E. CODE GÉNÉTIQUE. *Encyclopædia Universalis*, <https://www.universalis.fr/encyclopedie/code-genetique/> (2025, accessed 16 February 2025).
- [61] Inserm. Thérapies à ARN: un domaine thérapeutique en pleine expansion. *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/therapies-a-arn/> (2022, accessed 16 February 2025).
- [62] Umapathy VR, Natarajan PM, Swamikannu B. Molecular and Therapeutic Roles of Non-Coding RNAs in Oral Cancer—A Review. *Molecules* 2024; 29: 2402.
- [63] Erfanparast L, Taghizadieh M, Shekarchi AA. Non-Coding RNAs and Oral Cancer: Small Molecules With Big Functions. *Front Oncol* 2022; 12: 914593.
- [64] Zhu Y, Zhu L, Wang X, et al. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus. *Cell Death Dis* 2022; 13: 644.
- [65] Pitard B, Pitard I. « ReNAissance » des biothérapies par ARN. *Med Sci (Paris)* 2024; 40: 525–533.
- [66] Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, et al. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1644–1652.

- [67] Sparmann A, Vogel J. RNA -based medicine: from molecular mechanisms to therapy. *The EMBO Journal* 2023; 42: e114760.
- [68] Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 759–780.
- [69] Agrawal N, Dasaradhi PVN, Mohammed A, et al. RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67: 657–685.
- [70] Duffy K, Arangundy-Franklin S, Holliger P. Modified nucleic acids: replication, evolution, and next-generation therapeutics. *BMC Biol* 2020; 18: 112.
- [71] Nair JK, Willoughby JLS, Chan A, et al. Multivalent N -Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 16958–16961.
- [72] Xin Y, Huang M, Guo WW, et al. Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy. *Mol Cancer* 2017; 16: 134.
- [73] Bouvenot G. Les traitements par ARN interférents et par oligonucléotides antisens actuellement disponibles en France : une mise au point. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2022; 206: 554–558.
- [74] Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, et al. Le monde complexe et mouvant des ARN. Première partie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2010; 25: 4–25.
- [75] Veyrieras J-B. Combien y a-t-il de gènes dans le génome humain ? *Science et vie*, <https://www.science-et-vie.com/questions-reponses/combien-y-a-t-il-de-genes-dans-le-genome-humain-5957.html> (2020, accessed 17 February 2025).
- [76] Spano J-P. Les perspectives de l'ARN messenger en oncologie. *Actualités Pharmaceutiques* 2023; 62: S19–S21.
- [77] Weber JS, Carlino MS, Khatkhat A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *The Lancet* 2024; 403: 632–644.
- [78] Fattal E. Stratégies thérapeutiques pour l'application clinique des ARN interférents. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2020; 204: 1088–1097.
- [79] Hashemi M, Khoushab S, Aghmiuni MH, et al. Non-coding RNAs in oral cancer: Emerging biomarkers and therapeutic frontier. *Heliyon* 2024; 10: e40096.
- [80] Muller S, Raman Pandey R, Pillai RS. Les piARN forment un système immunitaire pour le génome. *Med Sci (Paris)* 2013; 29: 487–494.
- [81] Abel Y, Clerget G, Bourguignon-Igel V, et al. Les petits ARN nucléolaires nous surprennent encore ! *Med Sci (Paris)* 2014; 30: 297–302.
- [82] Mathieu È-L, Belhocine M, Dao LTM, et al. Rôle des longs ARN non codants dans le développement normal et pathologique. *Med Sci (Paris)* 2014; 30: 790–796.
- [83] Lacazette É, Diallo LH, Tatin F, et al. L'ARN circulaire nous joue-t-il des tours ? *Med Sci (Paris)* 2020; 36: 38–43.
- [84] Ladet J, Mortreux F. Les ARN circulaires, acteurs et biomarqueurs dans le cancer. *Med Sci (Paris)* 2020; 36: 935–938.

- [85] Ayers D, Vandesompele J. Influence of microRNAs and Long Non-Coding RNAs in Cancer Chemoresistance. *Genes* 2017; 8: 95.
- [86] Kun-Peng Z, Xiao-Long M, Chun-Lin Z. Overexpressed circPVT1, a potential new circular RNA biomarker, contributes to doxorubicin and cisplatin resistance of osteosarcoma cells by regulating ABCB1. *Int J Biol Sci* 2018; 14: 321–330.
- [87] Mowel WK, Kotzin JJ, McCright SJ, et al. Control of Immune Cell Homeostasis and Function by lncRNAs. *Trends in Immunology* 2018; 39: 55–69.
- [88] Heward JA, Lindsay MA. Long non-coding RNAs in the regulation of the immune response. *Trends in Immunology* 2014; 35: 408–419.
- [89] *Khalifa, Jonathan. « Stratégies d'optimisation de la radiothérapie en association avec l'immunothérapie pour la prise en charge des cancers », 2023.*
- [90] Jackson AL, Bartz SR, Schelter J, et al. Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 635–637.
- [91] Reynolds A, Anderson EM, Vermeulen A, et al. Induction of the interferon response by siRNA is cell type– and duplex length–dependent. *RNA* 2006; 12: 988–993.
- [92] Amarzguioui M. Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA. *Nucleic Acids Research* 2003; 31: 589–595.
- [93] Ye J, Suizu F, Yamakawa K, et al. Intra-tumoral administration of CHST15 siRNA remodels tumor microenvironment and augments tumor-infiltrating T cells in pancreatic cancer. *Molecular Therapy: Oncology* 2024; 32: 200812.
- [94] Universalis E. ARNm THÉRAPEUTIQUES. *Encyclopædia Universalis*, <https://www.universalis.fr/encyclopedie/arnm-therapeutiques/> (2025, accessed 2 March 2025).

**Thérapies à ARN et cancers de la cavité buccale :
enjeux, perspectives et rôle du chirurgien-dentiste**

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Les cancers de la cavité buccale (CCB) restent un enjeu majeur de santé publique, avec un diagnostic souvent tardif et des traitements aux effets indésirables lourds. Cette thèse dresse un état des lieux des connaissances sur le cancer, et plus particulièrement sur les CCB, avant d'explorer le rôle clé du chirurgien-dentiste dans leur prévention, leur dépistage et la gestion des complications liées aux traitements.

Face aux limites de ces traitements, ce travail s'intéresse aussi aux thérapies à ARN, approche innovante en oncologie, qui ciblent l'expression génique et offrent des perspectives prometteuses pour moduler des mécanismes biologiques impliqués dans la cancérogénèse. Enfin, les défis actuels et les perspectives de ces thérapies sont discutés, soulignant l'importance du diagnostic précoce des CCB.

TITRE EN ANGLAIS : RNA-based Therapies and Oral Cancer : Challenges, Prospects, and the Role of the Dentist

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLÉS : oncologie oral, thérapies à ARN, chirurgien-dentiste, soins odontologiques

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université de Toulouse
Faculté de santé – Département d'Odontologie
3 chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 09

Directeur de thèse : Pr Michel SIXOU