

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2017

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 21 SEPTEMBRE 2017

Par Emmanuel LAGUYER

Né(e) le 08 Mars 1992 à Condé sur Escaut - France

La détection précoce des lésions précancéreuses : la biopsie est-elle toujours le
« Gold-Standard » ?

JURY

Président : Monsieur le Professeur G. PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur J-B. CHAMPAGNE

Monsieur le Docteur L. NAWROCKI

Madame le Docteur M. SAVIGNAT

Membre invité : Monsieur le Docteur B. DELATTRE

ACADEMIE DE LILLE
UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
PLACE DE VERDUN
59000 LILLE

Président de l'Université	:	Pr. X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vices-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI, Pr. G. PENEL
Responsable des services	:	S. NEDELEC
Responsable de la scolarité	:	L. LECOCQ

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Odontologie Conservatrice – Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable de la Sous-Section des Sciences Biologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

T. BECAVIN	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Conservatrice – Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable de la Sous- Section de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable de la Sous-Section d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable de la Sous-Section d'Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice – Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques
P. ROCHER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
M. SAVIGNAT	Responsable de la Sous-Section des Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable de la Sous-Section de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

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

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section des Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doctorat de l'Université René DESCARTES (PARIS V)
C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale
Habilitation à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire
Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en
acceptant de présider ce jury.*

*Merci également pour votre enseignement au cours de ces
années d'études qui fut très enrichissant.*

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

Docteur Jean-Baptiste CHAMPAGNE

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maîtrise des sciences biologiques et médicales
A.E.A. en Odontologie
Ancien Interne des Hôpitaux de Lille
C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale
Ancien Assistant des CSERD

Vous avez accepté de prendre la direction de ma thèse malgré le fait que ce n'était pas votre domaine de prédilection.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée, de me laisser travailler en autonomie, comme je l'entendais. Même si j'aurais du être plus sévère sur les délais

J'aspire à recevoir vos enseignements car de nombreuses personnes m'on dit que vous étiez bon pédagogue, je l'ai vu dans la rédaction, je n'attends plus que la pratique.

Je vous souhaite tout le bonheur dans votre nouvelle aventure : la cabinet de Cambrai, qui est à l'image de ce que représente la profession pour vous, le meilleur pour le patient.

Je vous prie de recevoir mes sentiments les plus respectueux

Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)
Maîtrise de la Biologie Humaine
C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale
Coordinateur Adjoint du D.E.S de Chirurgie Orale
Secrétaire du Collège Hospitalo-Universitaire de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale

Vice-Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire
Chef de Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin – CHRU de LILLE

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

C'était un réel plaisir de recevoir vos enseignements, surtout dans le domaine des pathologies buccales.

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

Docteur Mathilde SAVIGNAT

Maître de Conférences des Université – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontique, Biomatériaux, Biophysique et Radiologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Master Recherche Biologie Santé, spécialité Physiopathologie et Neurosciences

Responsable de la Sous-Section Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique et Radiologie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements théoriques. Mais également l'engouement et la disponibilité dont vous faites preuve auprès des étudiants au sein de toutes les sous-sections que vous dirigez.

Soyez assurée de mes sentiments les plus reconnaissants et respectueux.

Docteur Benoît DELATTRE

Praticien Libéral en exercice privé

Docteur en Chirurgie Dentaire
Ancien Assistant des CSERD

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

C'est vrai que nos destins se croisent plus régulièrement sur les manifestations que dans un lieu solennel comme celui-ci mais je vous remercie de m'avoir orienté vers le Docteur Champagne afin de diriger ma thèse.

Je vous remercie également pour tous les efforts que vous faites pour notre profession et j'aimerais que vous utilisiez vos talents oratoires à plus grande échelle, car vous êtes un de nos meilleurs porte-paroles !

Je vous prie de recevoir mes sentiments les plus reconnaissants

Sommaire

Table des matières

I. Les Cancers des VADS.....	21
I.1. Définitions et Rappels anatomiques.....	22
I.1.1. Tumeur bénigne	22
I.1.2. Tumeur maligne.....	23
I.1.3. Rappels anatomiques.....	23
I.2. Cancérogenèse.....	25
I.2.1. La phase d'Initiation (5)	26
I.2.1.1. Les carcinogènes chimiques.....	27
I.2.1.2. Les carcinogènes physiques.....	28
I.2.1.3. Les carcinogènes viraux.....	28
I.2.2. La phase de promotion (5).....	29
I.2.3. La phase de progression.....	31
I.2.3.1. L'invasion locale.....	31
I.2.3.2. La dissémination métastatique	32
I.2.3.2.1. Histoire naturelle de la dissémination métastatique	33
I.2.3.2.2. La dissémination métastatique des carcinomes des VADS.....	34
I.3. Histopathologie	34
I.3.1. Histopathologie des lésions précancéreuses.....	35
I.3.2. Histopathologie de la lésion cancéreuse.....	35
I.4. Les facteurs de risques.....	37
I.4.1. Les facteurs de risques avérés.....	38
I.4.1.1. Le tabac et ses dérivés.....	38
I.4.1.2. L'alcool (Ethanol).....	39
I.4.1.3. Les radiations.....	39
I.4.1.4. Les virus.....	39
I.4.2. Les facteurs de risque associés.....	40
I.4.2.1. Irritations et traumatismes chroniques.....	40
I.4.2.2. Septicité orale et Hygiène bucco-dentaire.....	40
I.4.2.3. Facteurs nutritionnels.....	41
I.4.3. Etats précancéreux.....	41
II.1. Les lésions à risques.....	44
II.1.1. Les ulcérations chroniques	44
II.1.2. Les kératoses.....	45
II.1.2.1. Kératose tabagique.....	46
II.1.2.2. Kératose d'origine dermatologique : le Lichen Plan Buccal (LPB).....	47
II.1.2.3. Kératose d'origine infectieuse.....	48
II.1.2.3.1 Kératose liée à une candidose.....	49
II.1.2.3.2 Kératose d'origine virale	49
II.1.2.4. Autres kératoses	50
II.1.2.4.1. Kératoses liées aux radiations ionisantes	50
II.1.2.4.2. Kératoses idiopathiques.....	50
II.1.3. Autres lésions à risques	50
II.1.3.1. Les chéilites actiniques.....	50
II.1.3.2. Le lupus érythémateux.....	51
II.2. Les adjuvants au diagnostic	51
II.2.1. La coloration tissulaire	52

II.2.1.1. Le Bleu de Méthylène.....	53
II.2.1.1.1. Protocole.....	53
II.2.1.1.2. Résultats	54
II.2.1.1.3. Conclusion et limites.....	55
II.2.1.2. Le Bleu de Toluidine	56
II.2.1.2.1. Protocole	56
II.2.1.2.2. Résultats	56
II.2.1.2.3. Conclusion et limites.....	57
II.2.2. Méthodes de visualisation accessoires.....	58
II.2.2.1. La fluorescence.....	58
II.2.2.1.1. Protocole	59
II.2.2.1.2. Résultats	59
II.2.2.1.3. Conclusion et limites.....	61
II.2.2.2. La visualisation à l'aide d'une LED	61
II.2.2.2.1. Protocole	61
II.2.2.2.2. Résultats	62
II.2.2.2.3. Conclusion et limites.....	62
II.2.2.3. La cytopathologie.....	63
II.2.2.3.1. Protocole.....	63
II.2.2.3.2. Résultats.....	65
II.2.2.3.3. Conclusion et limites.....	65
II.2.2.4. Conclusion.....	66
III.1. La Punch Biopsie.....	69
III.1.1. Matériel	70
III.1.2. Méthode (38).....	70
III.1.3. Discussion et Limites.....	72
III.2. La Biopsie à lame froide.....	72
III.2.1. Matériel	73
III.2.2. Méthode (46).....	74
III.2.3. Discussion et Limites.....	77
III.3. La Biopsie au bistouri électrique.....	77
Annexe 1 : Efficacy of methylene blue application in pathologically proved cancer/precancerous lesion.....	86
Annexe 2 : Efficacy of methylene blue application in pathologically proved cancer/precancerous lesion.....	86
Annexe 3 : Characteristics of the enrolled participants.....	87
Annexe 4 : Biopsy findings and clinical characteristics.....	87
Annexe 5 : Characteristics of the enrolled participants.....	88
Annexe 6 : Biopsy findings and clinical characteristics.....	88
Annexe 7 : Correlation of Microlux/DL clinical and histopathological findings.....	89
Annexe 8 : Number and percentage of adequate (valid) samples depending on the RNA collection technique	89
Annexe 9 : Quantification of RNA of the ABL gene depending on the sampling technique used for oral exfoliative cytology	90
Annexe 10 : Autorisation pour les iconographies du Docteur Didier Gauzeran.....	91

INTRODUCTION

Le cancer constitue la deuxième cause de mortalité mondiale selon l'OMS avec 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur six est dû au cancer.

Le chirurgien dentiste occupe une place importante dans le dépistage des cancers. Il est amené à évaluer la qualité des muqueuses de la sphère orofaciale de tous ses patients. Il a également la possibilité de sensibiliser les personnes aux risques et de les orienter vers des spécialistes si le patient en éprouve le besoin comme un tabacologue.

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) se situent au cinquième rang des cancers les plus fréquents selon l'OMS. L'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) du Nord-Pas-de-Calais nous alarme sur le fait que notre région est la plus touchée de France.

A travers ce sujet, il fut important de se renseigner sur les différentes techniques de dépistage afin de pouvoir les appliquer dans notre pratique de tous les jours, mais également en faire part aux autres praticiens dans le but d'augmenter la prévention et le dépistage.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la notion de cancer et de la carcinogenèse. Ensuite, nous verrons les différents facteurs de risques et les lésions cliniques à risques.

Les parties à suivre présentent les différentes aides au diagnostic, pour le praticien, afin de mettre en valeur les lésions potentiellement malignes mais aussi l'aider à faire une biopsie.

Enfin, nous terminerons par le « gold-standard » du diagnostic qui est la biopsie sous toutes ses formes.

I. Les Cancers des VADS

I.1. Définitions et Rappels anatomiques

Avant de s'attarder sur le développement et la mise en place du cancer, il semble évident d'aborder un point sémantique.

Le mot tumeur vient du latin *tumere* qui signifie enfler. Ce terme est le plus souvent associé au cancer (1). On utilise également d'autres synonymes pour définir la tumeur comme néoplasme ou néoplasie qui, par définition, sont une néoformation de tissus pathologiques.

La « tumeur cancéreuse » ou « cancer » est un terme que l'on utilise pour désigner toutes tumeurs malignes, que leurs origines soient des tissus conjonctifs ou épithéliaux.

Cependant, toutes les tumeurs ne sont pas des cancers car il existe des tumeurs dites bénignes qui ne possèdent pas les caractéristiques agressives et envahissantes des tumeurs malignes qui, elles, sont considérées comme des cancers.

I.1.1. Tumeur bénigne

C'est une tumeur de croissance lente, n'ayant qu'une tendance à s'étendre de manière locale. Elle est souvent bien limitée par une capsule. De plus, elle est composée de tissus très différenciés et ne donne pas de métastases ni de récurrence locale après que l'on est effectué l'exérèse totale. Dans les tumeurs bénignes, les cellules se multiplient de façon plus ou moins anarchique mais gardent une structure à peu près normale et forment un tissu qui, lorsque l'on regarde au microscope, possède encore la plupart des caractéristiques habituelles de l'organe à partir duquel il s'est développé. (2)

I.1.2. Tumeur maligne

Elle est communément appelée cancer, qui vient du mot grec *karkinos* signifiant crabe, car on a pu observer que lorsque les cellules envahissaient les tissus environnants, elles possédaient des prolongements cellulaires en forme de pince de crabe.(1) Les tumeurs malignes ont pour principales caractéristiques :

- une croissance rapide,
- des limites floues,
- un envahissement avec destruction des tissus environnants,
- la possibilité de créer des métastases (cancers secondaires se développant à distance du cancer primitif).
- un potentiel létal suivant leurs positions,
- un degré de récurrence important malgré une exérèse totale.

On peut aussi prédire la dangerosité de la tumeur en fonction de sa différenciation. Si elle possède l'aspect d'un type de tissu spécifique (elle est alors dite différenciée) moins elle sera agressive et, inversement si la tumeur est peu différenciée.

I.1.3. Rappels anatomiques

La cavité buccale est limitée en avant par les lèvres, en haut par le palais dur, en bas par le plancher buccal sur lequel la langue fait saillie et latéralement par la muqueuse des joues.

En arrière, la cavité orale communique avec le pharynx par un orifice, l'oropharynx, circonscrit par le voile du palais en haut, les piliers amygdaliens sur les côtés et la base de la langue en bas.

La cavité buccale est formée par :

- les lèvres recouvertes de la muqueuse labiale en interne. Elles se rejoignent par les commissures labiales.
- le palais se compose du palais dur (os maxillaire) qui, après le joint vélo-palatin, se transforme en palais mou ou voile du palais.
- la langue dont le tiers postérieur est fixe au plancher buccal et les deux tiers antérieurs sont mobiles.
- les joues revêtues de la muqueuse buccale.
- le plancher de bouche.
- les arcades mandibulaire et maxillaire recouvertes de gencives sur lesquelles sont positionnées les dents.



Illustration 1 et 2 : Coupe Sagittale Médiane (1) et Coupe Transversale (2) de la sphère orofaciale, Laboratoire d'Anatomie, Faculté de Médecine de Lille, avec la courtoisie du Docteur M. SAVIGNAT

Les localisations les plus fréquentes des cancers de la cavité buccales sont (3) :

- la langue mobile (30 %)
- le plancher buccal (15 à 20 %)
- les lèvres (10 à 20 %)

I.2 Cancérogenèse

Pour comprendre l'intérêt du dépistage précoce des lésions précancéreuses, il faut savoir quels sont les éléments qui amènent à la formation de cette lésion et à partir de quel moment elle devient visible cliniquement. C'est pourquoi des notions de cancérogenèse sont importantes, cela représente tous les mécanismes de formation de la tumeur.

La cancérogenèse est essentiellement liée à des modifications de la structure de l'ADN. Ces altérations du génome provoquent des problèmes de structures ou d'expressions des gènes situés dans le noyau des cellules.

Ces altérations génomiques reposent sur trois mécanismes : (4)

- l'altération de la structure codante des gènes (causes génétiques) ;
- l'insertion mutagène de matériel génétique étranger répliquable dans le génome cellulaire (causes virales) ;
- l'altération de la structure chromatinienne de la cellule (causes épigénétiques).

Pour qu'une cellule normale se transforme en cellule cancéreuse et acquière ses pouvoirs de transformation, de progression tumorale et son caractère « immortel » (c'est-à-dire que les cellules tumorales vont se diviser indéfiniment contrairement aux cellules saines), il faut que certaines de ces fonctions importantes soient altérées. Les fonctions cellulaires qui sont généralement altérées par modification génomique sont la dérégulation de la prolifération cellulaire et la perte de la fonction d'apoptose (la mort cellulaire).

A l'échelle cellulaire, la cancérogenèse se déroule en 3 étapes :

- la phase d'Initiation
- la phase de Promotion
- la phase de Progression

I.2.1. La phase d'Initiation (5)

La phase d'initiation est la transformation d'une cellule cible ainsi que l'apparition progressive d'un clone de cellules transformées. On ne retrouve pas de traduction clinique visible à l'oeil nu, la traduction de cette étape n'est qu'à l'échelle intracellulaire.

Cela correspond à :

- Une atteinte génétique d'une cellule par un carcinogène qui est le facteur initiateur de l'altération comme le tabac, les radiations, certains virus, des composés chimiques, l'inflammation chronique (peu importe son étiologie). Cet élément déclencheur entraîne des altérations permanentes de l'ADN (donc des mutations génétiques d'une seule ou plusieurs cellules). Ces modifications peuvent également survenir aléatoirement lors d'erreurs pendant la réplication de l'ADN ou pendant la mitose (division cellulaire) ;
- Cette instabilité génétique est le point le plus important dans le développement des tumeurs. Il faudra donc une accumulation de ces altérations et mutations afin de créer le phénotype malin qui donnera naissance à une lésion précancéreuse ou cancéreuse ;
- Ensuite, il y a le développement d'un clone cellulaire à partir de la lignée cellulaire génétiquement transformée. Ceci se déroule lors de la première mitose de la cellule cible.

L'initiation des cancers, correspondant à la rupture de l'équilibre cellulaire, est le plus souvent provoquée par des facteurs mutagènes. Ceux-ci peuvent être endogènes, de nature innée ou hasardeuse, ou exogènes qui représentent 50 à 80% des cancers humains.

Les principaux facteurs exogènes sont :

- les carcinogènes chimiques ;
- les carcinogènes physiques ;
- les carcinogènes viraux.

I.2.1.1. Les carcinogènes chimiques

La plus grande partie des produits cancérigènes ont subi des bio-transformations par réactions classiques qui leur ont données leur caractère actif. C'est à ce moment là que ces mutagènes pénètrent dans la cellule, migrent dans le noyau et provoquent les mutations cellulaires. Malheureusement, si le système de réparation ne parvient pas à modifier l'altération provoquée sur le génome, ces mutations seront transmises aux cellules suivantes durant les mitoses successives. Ces cellules, appelées « cellules initiées », pourront être à l'origine du futur cancer ou de la lésion précancéreuse.

On retrouve parmi les molécules carcinogènes :

- les amines aromatiques comme les colorants alimentaires, certains produits de pyrolyse alimentaires, des substances issues de la combustion du tabac, les gaz d'échappement ;
- Les hydrocarbures polycycliques aromatiques que l'on retrouve lors de la combustion du pétrole, du tabac, de certains aliments ;
- Les amines nitrées, polluant fréquent du tabac, de certains aliments et cosmétiques ;
- L'alfatoxine B1 qui est le produit d'un champignon qui se développe généralement dans les céréales, le riz, et les arachides ;
- L'amiante qui est une fibre minérale à l'origine de nombreux mésothéliomes pleuraux ;
- Des polluants très souvent utilisés dans l'industrie ou les activités de soins comme l'arsenic, le formaldéhyde, le benzène, le toluène, le phénol, le chlorure de vinyle... ;
- L'acroléine qui est un aldéhyde très concentré dans la fumée du tabac qui a la faculté de produire des mutations de l'ADN directement par pontage entre les nucléotides de l'ADN ;
- La nicotine dont on pensait au début qu'elle n'avait aucune action cancérigène s'avère être une substance anti-apoptotique, ce qui veut dire qu'elle agit à l'encontre des anti-tumoraux ;
- l'alcool qui, par hypométhylation de l'ADN, empêche l'action de proto-oncogène. De plus, son effet est potentialisé s'il est associé à d'autres carcinogènes comme le tabac en particulier. ;

I.2.1.2. Les carcinogènes physiques

On considère que les ultraviolets sont photo-carcinogènes et que les radiations ionisantes, issues des rayons X ou de la radioactivité, peuvent induire des cancers.

En effet, l'énergie transférée aux structures tissulaires provoque la rupture de liaisons chimiques de l'eau avec production de radicaux libres (H^+ , OH^- , e^-). Ils peuvent léser des protéines de l'ADN qui seront donc transmises aux cellules initiées, la réparation cellulaire ne permet pas de réparer les brins d'ADN endommagés.

I.2.1.3. Les carcinogènes viraux

En ce qui concerne la cavité orale, on retrouve généralement ces virus qui peuvent être à l'origine de lésions cancéreuses :

- le *Human Papilloma Virus (HPV)*, sa dangerosité a été démontrée pour ce qui est de la pathologie tumorale du col de l'utérus. Pour ce qui est de la cavité buccale, depuis une vingtaine d'années, il est suggéré que les HPV interviennent dans un processus tumoral. (6) Il existe plusieurs types d'HPV, les potentiellement cancérigènes sont les 16 et 18.
- l'*Epstein-Barr Virus (EBV)*
- l'*Human Herpes Virus 8* est un herpès virus apparenté à l'EBV qui a été identifié comme l'agent causal du sarcome de Kaposi (7).
- l'*Human T Leukemia Virus 1 (HTLV1)*, il semblerait jouer un rôle déterminant dans les phases d'initiation des cancers comme les lymphomes et leucémies à cellules T de l'adulte.
- le *Merkel Cell Virus (MCV)*, ce virus a été découvert dans des carcinomes à cellules de Merkel dont on a pu voir récemment que, dans certains cas, on pouvait les retrouver dans la cavité buccale (8)

I.2.2. La phase de promotion (5)

La phase de promotion correspond à la prolifération d'un clone de cellule transformé à l'intérieur de l'épithélium de la muqueuse buccale par exemple. Cela se manifeste par l'apparition d'une hyperplasie épithéliale atypique (que l'on peut uniquement voir lors d'un examen histologique) qui sera plus ou moins importante selon le potentiel malin de la tumeur. On peut donc observer cette hyperplasie épithéliale en vue clinique.



Illustration 3 : Kératose inhomogène d'origine tabagique. L'analyse histologique conclut à un carcinome intraépithélial (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

Cette hyperplasie peut être considérée comme une **lésion précancéreuse**. On considère que cette lésion n'est pas encore un cancer même si sa transformation maligne est déjà en cours.

On retrouve plusieurs synonymes dans la littérature de l'hyperplasie atypique comme :

- OIN : *Oral Intraepithelial Neoplasia*
- dysplasie
- neo-dysplasie intraépithéliale
- SIN : *Squamous Intraepithelial Neoplasia* (c'est le terme dernièrement proposé par l'OMS) (9)

On associe également à cette dysplasie une désorganisation architecturale plus ou moins importante de l'épithélium, des mitoses anormales et importantes, des troubles de la maturation cellulaire comme une kératinisation incomplète ou des atypies nucléocytoplasmique des cellules de la lame basale, ce qui constitue un critère important de malignité (le franchissement de la lame basale permet d'envahir le tissu conjonctif sous-jacent). Cependant, pendant la phase de la promotion, les cellules ont potentiellement la capacité de traverser cette lame basale mais ne le font pas à cette étape.

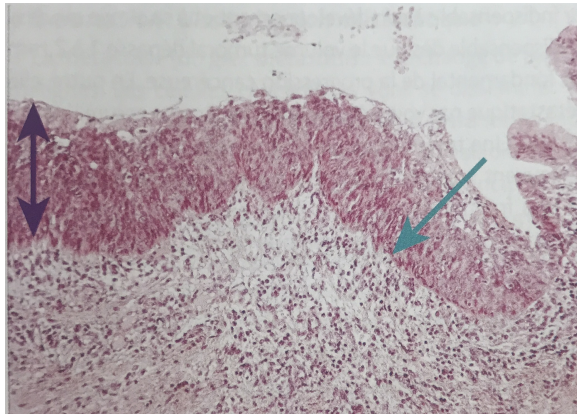


Illustration 4 : Carcinome *in situ*. L'hyperplasie atypique occupe l'épithélium au complet (flèches violettes) ; la lame basale est en tout point respectée (flèche bleue) (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

On ignore encore actuellement comment cette lésion précancéreuse évolue vers un carcinome car un pré-cancer se définit comme toute lésion proliférative morphologiquement identifiable pour laquelle le risque statistique d'évolution vers un cancer est significativement élevé selon Lacave. (10)

A l'instar du Carcinome *in-situ* qui, lui, est considéré comme le stade initial du développement cependant il lui manque son caractère invasif car il n'a pas encore franchi la membrane basale.

C'est donc à ces stades de carcinome *in-situ* ou de SIN que l'on doit effectuer un dépistage car si l'exérèse est complète, cela conduira à une guérison puisqu'il n'y pas encore de caractère invasif ni de métastases. L'exérèse large permet donc d'éviter toute récurrence.

I.2.3. La phase de progression

On définit la phase de progression par l'invasion tissulaire locale puis régionale et enfin viscérale (par le biais des métastases). C'est la caractéristique propre des cancers qui est d'envahir les tissus et de se développer au sein de ceux-ci.

I.2.3.1. L'invasion locale

C'est l'étape qui définit le franchissement de la lame basale qui est la barrière histologique entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif. Ce franchissement est la conséquence de :

- la perte de contact intercellulaire des kératinocytes (cellules épithéliales) ;
- la perte des contacts des kératinocytes avec la lame basale ;
- la perte de l'interaction des kératinocytes avec le milieu extracellulaire ;
- la grande mobilité des cellules cancéreuses.

Normalement, la perte de contact intercellulaire pour le tissu épithélial induit une apoptose. Or, lors des étapes précédentes, on a vu que l'une des caractéristiques principales des lésions tumorales est l'inactivation du programme apoptotique. Les cellules cancéreuses peuvent donc envahir les tissus environnants comme le conjonctif sous-jacent ou encore les autres tissus en utilisant les voies de moindre résistance de ces tissus comme les capillaires, les espaces péri-nerveux.. Mais elles peuvent également se propager de manière isolée c'est-à-dire uniquement dans le tissu conjonctif, mais parfois cet envahissement se fait à distance, cela justifie donc les exérèses larges lors des chirurgies.

La grande mobilité de ces cellules leur permet d'envahir facilement les tissus sains et d'en détruire une partie (grâce à des protéases) et même, de se substituer à eux. Cependant, pour assurer sa croissance, la tumeur a besoin de tissus de soutien préexistants qu'elle modifie alors à son profit. Ces cellules tumorales possèdent un large choix de matériel enzymatique, ce qui leur permet d'induire une néo-angiogenèse, c'est à dire des nouveaux vaisseaux qui permettront d'assurer l'apport en oxygène et en nutriments nécessaires à son développement. (cela se développe dès lors que la tumeur mesure 1 à 2 mm).

La tumeur va former un tissu conjonctif inflammatoire, ce qui lui constituera une armature et lui permettra la dissémination par voie hématogène, c'est le Stroma. La caractéristique d'une tumeur très invasive est un Stroma très important d'où la palpation de cette induration qui sera un des signes pathognomoniques de ce type de lésion.

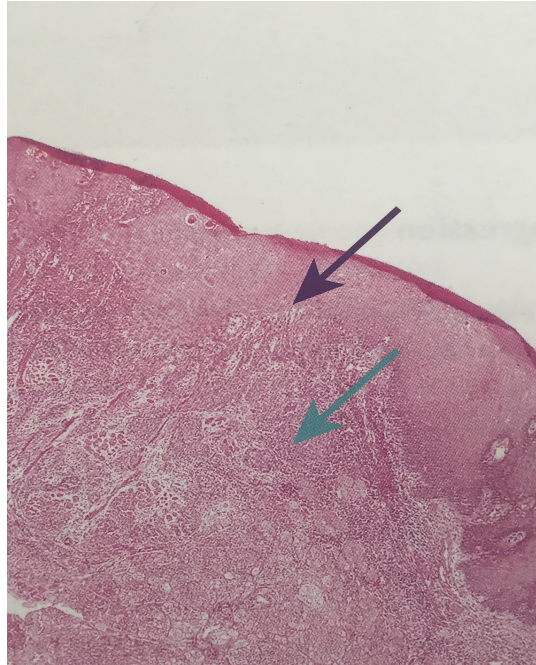


Illustration 5 : Franchissement de la lame basale par les cellules cancéreuses (flèche violette). Les cellules tumorales envahissent le conjonctif (flèche bleue) (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

I.2.3.2. La dissémination métastatique

Une métastase vient du grec *métastasis* : *je change de place*, qui est l'une des caractéristiques principales des tumeurs, c'est à dire se disséminer à un autre endroit que le cancer primitif, ce qui donne plusieurs foyers tumoraux complètement indépendants. Cette phase permet à la maladie cancéreuse d'évoluer vers un stade systémique qui représente la cause principale de décès (environ 90% des décès liés au cancer (11)).

I.2.3.2.1. Histoire naturelle de la dissémination métastatique

Certaines cellules malignes vont devenir des cellules migrantes. Celles-ci perdent la cohésion intercellulaire, l'ancrage à la matrice extracellulaire et sont donc pourvues d'un grand pouvoir de mobilité. Elles vont donc pouvoir suivre les voies de drainage sanguines mais également lymphatiques, ce qui se traduit par la dissémination micro-métastatique. Ces cellules migrantes envahiront certains organes afin de proliférer et de créer des métastases. Malheureusement, ce phénomène peut être précoce et est indétectable au moment du diagnostic précoce du cancer initial.

Certains auteurs (12) pensent que toutes les cellules malignes n'auraient pas le potentiel pour créer des métastases et il serait établi que seule une minorité d'entre elles quitterait la tumeur primitive pour former des métastases de façon préférentielle dans certains organes spécifiques (13). On note également que certaines de ces cellules seraient sélectionnées pour proliférer par leur haut potentiel d'agressivité tissulaire et de dissémination. D'un autre côté, des études en biologie moléculaire ont révélé l'existence de gènes suppresseurs de métastases qui, par leur déficience, permettraient la dissémination des cellules malignes (12).

Les principales localisations des métastases sont les ganglions lymphatiques régionaux (métastases primaires), puis les poumons, le foie, le cerveau, les os et la moelle osseuse (métastases à distance secondaires).

Effectivement, la spécificité tissulaire peut interpeller, la théorie « graine-sol » de Paget dit que les cellules cancéreuses seraient étiquetées pour envahir spécifiquement tel ou tel organe. Il existe donc des affinités sélectives entre ces cellules et certains tissus. (13)

I.2.3.2.2. La dissémination métastatique des carcinomes des VADS

Les lympho-noeuds, drainant la région dans laquelle se développe le cancer, sont donc les premières atteintes par les cellules migratoires. De plus, le réseau lymphatique étant fortement développé par ses nombreuses anastomoses dans la région cervico-faciale, mais également par le fort caractère lymphophile des carcinomes des VADS, font qu'il y a généralement une extension ganglionnaire pour ces cancers.

L'extension ganglionnaire cervicale est révélatrice d'un risque viscéral, car la migration des cellules par la voie lymphatique est la plus courante, ceci est un facteur pronostic capital et conditionne ainsi le traitement.

En outre mesure, les thérapeutiques actuelles restent bien souvent inefficaces dans la prévention des métastases (14), souvent synonymes de diagnostic péjoratif, cela montre l'importance du diagnostic précoce et d'une prise en charge rapide.

I.3. Histopathologie

Il est important de voir les différences histologiques entre la lésion dite précancéreuse et la lésion cancéreuse. Bien sûr, la principale différence citée précédemment est le franchissement de la lame basale. Mais il est important de savoir observer sur une coupe au microscope afin de déterminer le stade d'avancement de la lésion en vue d'adapter l'attitude thérapeutique.

I.3.1. Histopathologie des lésions précancéreuses

La lésion précancéreuse arrive au stade de promotion lors de la cancérogenèse lorsqu'une hyperplasie atypique du tissu épithélial apparaît. Sur une lame de microscope, on observe donc : (5)

- une désorganisation architecturale de l'épithélium, qui est le principal élément visible à grande échelle ;
- des malformations cellulaires comme de gros noyaux, un hyper-chromatisme, de multiples nucléoles de volume irrégulier, une augmentation du rapport nucléocytoplasmique. Tous ces critères confèrent à la cellule un degré de malignité ;
- une division cellulaire importante et anormale, soit une augmentation importante des mitoses, ce qui donne un caractère hyperplasique ;
- des troubles de la maturation cellulaire, cela se traduit par une dyskératose.

La lésion précancéreuse est donc intraépithéliale avec une transformation maligne en cours. Elle n'est donc pas un cancer car le caractère invasif de la dite lésion cancéreuse signifie franchissement de la Lamelle Basale et donc migration dans le tissu conjonctif.

I.3.2. Histopathologie de la lésion cancéreuse

Prenons, pour exemple, le carcinome épidermoïde qui est le principal cancer retrouvé dans la cavité buccale car l'histologie est toujours différente selon le type de cancer ainsi que son phénotype.

Les cellules franchissent donc la basale et infiltrent rapidement le tissu conjonctif (chorion) et les tissus adjacents. Il existe différents types histologiques.

On peut les classer selon leur degré de kératinisation, ce qui correspond à leur différenciation : (5)

- les carcinomes différenciés : leur colonisation et prolifération ressemblent à l'épithélium dont ils proviennent. Les cellules sont donc rassemblées et unies par des ponts d'union comme l'épithélium Malpighien ;
- les carcinomes peu différenciés : les cellules sont donc moins kératinisées et ne possèdent que très peu de pont d'union. Cependant, on retrouve une activité mitotique plus importante ;
- les carcinomes indifférenciés composés de cellules immatures avec une division cellulaire prédominante.

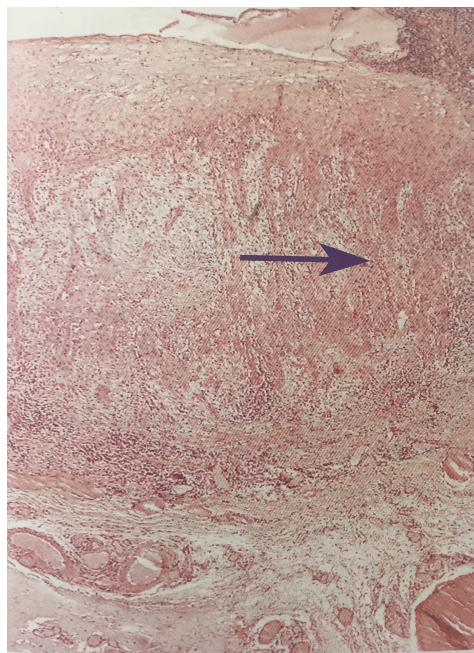


Illustration 6 : Carcinome épidermoïde peu différencié. Les travées carcinomateuses envahissent le chorion (flèche violette) (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

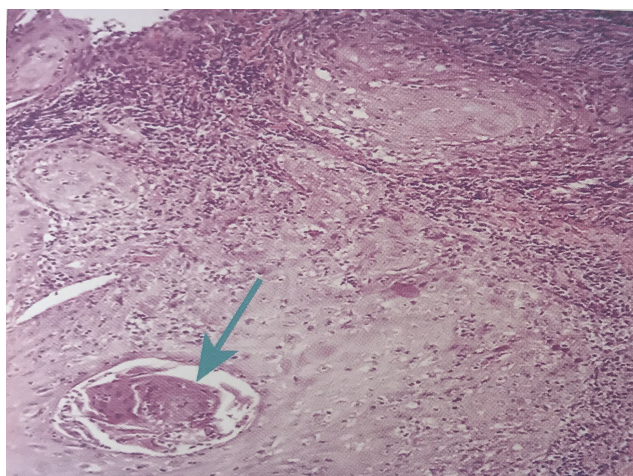


Illustration 7 : Globe corné (flèche). Carcinome totalement différencié (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

I.4. Les facteurs de risques

On distingue plusieurs niveaux de preuve pour les facteurs de risque. On retrouve ceux qui ont un risque avéré, c'est à dire qu'ils peuvent directement induire la néoformation du cancer . Ensuite il y a les risques associés, cela se traduit par l'accumulation ou même la synergie de plusieurs qui leur donne leur caractère nocif. Enfin, l'OMS met en garde les praticiens en définissant un « état précancéreux » qui est une prédisposition au risque de cancer.

I.4.1. Les facteurs de risques avérés

I.4.1.1. Le tabac et ses dérivés

Par tabac, bien entendu, cela comprend toutes les formes : de la cigarette à la pipe, la chique de bétel mais aussi le narghilé en passant par le tabac à priser. A ce tabac, on attribue 90 % des cancers de la cavité buccale chez les hommes (15). On estime également que le seuil critique est de 20 paquets/année(16) (soit 1 paquet par jour depuis 20 ans ou encore 2 paquets par jour depuis 10 ans...). Cela est accentué par une reprise du tabagisme observé depuis 2005 et l'augmentation de la consommation tabagique des 15-25 ans. Ces résultats sont confirmés par les résultats du Baromètre du Cancer 2010.

Le tabac est constitué de milliers de substances et sa composition est très complexe. Cependant, on arrive à mettre en avant plusieurs composants pour la plupart issus de la combustion qui sont cancérigènes :

- la nicotine ne possède pas d'effet cancérigène avéré, cependant elle a un effet anti-apoptotique, ce qui annule les effets des médicaments anti-tumoraux ;
- Les goudrons qui contiennent deux puissants carcinogènes : les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines ;
- les irritants comme les phénols ou les aldéhydes qui sont des agents mutagènes.

On peut ajouter au tabac, la consommation de cannabis qui est plus délétère que le tabac (1). En effet, la fumée de cannabis contient 6 à 7 fois plus de goudron et de monoxyde de carbone, donc un potentiel cancérigène augmenté puisque la consommation

de 3 joints revient à fumer un paquet de cigarettes.

Pour ce qui est de la chique de bétel, le problème principal est qu'elle est placée dans le fond du vestibule labial, ce qui va induire des lésions blanches kératosiques qui sont donc susceptibles de transformation maligne.

I.4.1.2. L'alcool (Ethanol)

C'est le deuxième facteur de risque des cancers des VADS. Les données épidémiologiques montrent que le risque d'un cancer des VADS est multiplié par 2 pour une consommation quotidienne de 25g d'alcool, par 3 pour 50g et par 6 pour 100g (17). Sachant qu'un verre d'alcool conventionnel contient 10g d'alcool (ex : 10cl de vin, 25cl de bière ...).

Une information rassurante selon le Baromètre du Cancer 2010 confirme la baisse de la consommation d'alcool en France durant les années 2005 à 2010. Cette baisse avait déjà été amorcée depuis 1960, contrairement au tabac.

I.4.1.3. Les radiations

Les radiations ionisantes et les ultraviolets (qui induisent la photo-carcinogénèse) peuvent directement induire des cancers. Les ultraviolets notamment chez les sujets travaillant en plein air, favorisent les carcinomes épidermoïdes des lèvres.

I.4.1.4. Les virus

Longtemps controversé, on sait désormais que l'HPV (papillomavirus) est responsable de certains cancers des VADS. Il existe plusieurs types d'HPV, certains nommés HPV – LR pour « Low risk » comme les 6, 11 et 13 et d'autres HPV – HR pour « High risk » comme les 16, 18 et 31. On constate que l' HPV-16 est responsable de 90 % des cancers des VADS viro-induits tout particulièrement ceux de l'oropharynx (base de la langue, amygdale...) (18). Ces virus seraient cancérogènes car ils engendreraient la mutation des gènes P53 et pRb. Ces cancers ne représenteraient que 4 % des cancers oraux et toucheraient principalement des patients jeunes non alcoolo-tabagiques.

I.4.2. Les facteurs de risque associés

I.4.2.1. Irritations et traumatismes chroniques

Le rôle néfaste sur les muqueuses, des prothèses dentaires amovibles anciennes et/ou inadaptées, est incontestable (5). En fait, une prothèse inadaptée va créer une irritation de la muqueuse, ce qui va amener à une lésion qui, sans traitement va passer à la chronicité. Certains auteurs (Bertoin, Chomette, Auriol, Regezin Sciubba, Sol, Silverman, Reyckler, Barrelier, Granon...(19)) admettent que l'irritation chronique, par le biais du processus inflammatoire, peut être responsable de l'éclosion d'un cancer épidermoïde. Cependant, aucune étude statistique ou scientifique ne prouve le lien direct de l'irritation prothétique vers le carcinome, cependant le recul clinique permet de constater ce phénomène.

I.4.2.2. Septicité orale et Hygiène bucco-dentaire

Un mauvais état bucco-dentaire est actuellement considéré comme un facteur favorisant le développement des cancers des VADS (20). De ce fait, la mauvaise hygiène bucco-dentaire entraîne une inflammation chronique qui peut donc évoluer vers des lésions précancéreuses. Une ancienne étude montre également (21) que 80 % des patients

présentant un carcinome ont une mauvaise hygiène buccale et en particulier les malades alcooliques.

I.4.2.3. Facteurs nutritionnels

Les facteurs nutritionnels sont encore mal renseignés et sûrement sous-estimés car une alimentation déséquilibrée et insuffisante peut créer des carences vitaminiques notamment, ce qui peut faciliter la survenue d'un cancer. C'est le cas de la dénutrition occasionnée par l'alcoolisme. Selon l'OMS (5), une alimentation riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur, en particulier les aliments riches en caroténoïde qui présentent une activité antioxydante et qui stimulent le système immunitaire. Une méta-analyse américaine (pour les articles de 1997 à 2006) donne les facteurs nutritionnels au niveau de preuve « probable » (22) .

I.4.3. Etats précancéreux

L'OMS définit un état précancéreux comme : « *un état général associé à un risque significativement accru de cancer* ».

L'état de santé et le contexte général du patient ainsi que ses habitudes de vie néfastes pour sa santé peuvent favoriser le développement d'un cancer. Ces profils sont :

- les intoxications alcool-tabagiques ;
- malades ayant déjà eu un carcinome des VADS ;
- antécédents familiaux de cancers des VADS ;
- immunodéficiences congénitales et acquises (Sida, Chimiothérapie anticancéreuse,...) ;

- sujets dépressifs (en effet le stress et l'anxiété auraient tendance à diminuer les défenses immunitaires de l'organisme).

Le fait de bien cerner l'état précancéreux nous impose un dépistage et un suivi particulièrement attentifs chez ce type de patients.

II. LES AIDES AU DIAGNOSTIC

Cette partie a pour but de répondre à la question du diagnostic précoce des lésions précancéreuses, c'est-à-dire savoir quelles lésions sont à risque, mais aussi toutes les méthodes permettant d'établir un diagnostic précis avec, entre autre, la biopsie, la coloration, la fluorescence et les frottis.

II.1. Les lésions à risques

Ces lésions ne sont pas des tumeurs malignes car elles n'ont pour l'instant aucune de ces caractéristiques. Toutefois, ces lésions attirent notre attention par leur aspect atypique et, de plus, il faut être sûr de son diagnostic car il se peut que la lésion soit en voie de transformation et, dans ce cas, le diagnostic précoce offre un pronostic qui est le plus favorable. On y retrouve principalement les ulcérations chroniques, de nombreuses kératoses et d'autres lésions comme les chéilites.

II.1.1. Les ulcérations chroniques

Comme cela a été dit précédemment, les lésions sous prothétique, d'origine traumatique due à une mauvaise adaptation, peuvent présenter un facteur de risques, c'est pourquoi ces lésions sont à surveiller. Dans un premier temps, afin d'écarter toute cause de transformation en ulcération chronique, il faut d'abord enlever le facteur causal (surextension, crochet blessant...). Cependant, si la lésion a un caractère volumineux, la seule suppression du facteur irritant ne suffit pas toujours, il faudra passer par une ablation totale de la lésion pour éviter toute transformation maligne.

Ces ulcérations peuvent également se transformer en kératose inhomogène et disparaissent également après la suppression de l'agent causal. Si cela n'est pas le cas, une biopsie

s'impose pour éviter tout risque inconsidéré. (5)

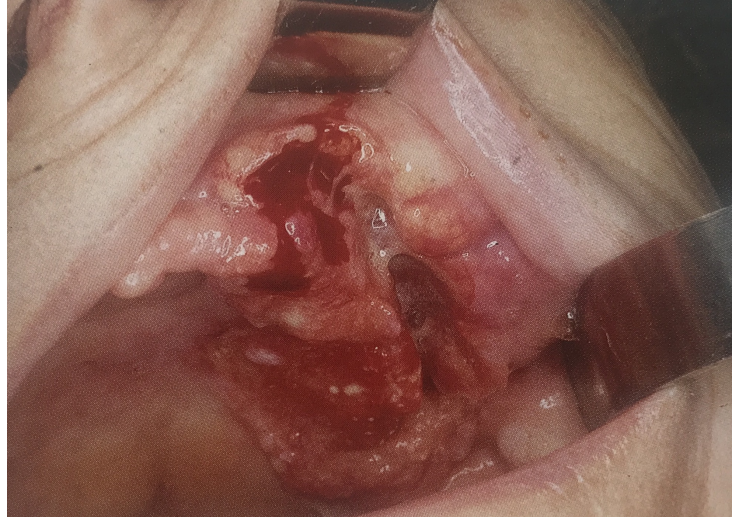


Illustration 8 : Carcinome épidermoïde sous une prothèse amovible complète. Le traumatisme évoluant depuis plusieurs années pourrait être l'élément déclencheur du processus cancéreux (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

II.1.2. Les kératoses

Une kératose est une lésion blanche non détachable au grattage, caractérisée par une kératinisation anormale. La muqueuse perd donc sa translucidité d'où l'aspect blanchâtre ou opalin. (5)

On retrouve ici toutes les lésions kératosiques ayant eu un lien avec un des facteurs de risque cités précédemment comme les kératoses d'origine tabagique, virales, alcoolotabagiques, liées aux radiations ionisantes, mais on retrouve aussi certains Lichen Plan et d'autres formes congénitales.

II.1.2.1. Kératose tabagique

C'est la lésion la plus fréquente et également la plus dangereuse, étant donné que la cigarette et tous ses composants forment le facteur de risque le plus important pouvant causer la malignité d'une lésion.

Elle peut être épaisse, fine ou verruqueuse et parfois accompagnée d'une pigmentation grise/noirâtre, souvent avec un aspect parqueté (c'est à dire parcourue de fins sillons se croisant généralement en angle droit) (23)

On la retrouve généralement :

- en pastille : sur la lèvre inférieure à l'endroit où se pose la cigarette pour fumer, on l'observe également en miroir sur la lèvre supérieure ;
- en rétro-commissurale, souvent parquetée en forme de triangle avec un prolongement sur la linéa alba (23) ;
- sur la muqueuse vestibulaire dans le fond du vestibule mandibulaire, ce qui est souvent le signe de tabac à chiquer ;
- sur les bords latéraux de la langue (zone épidémiologique importante de cancer épidermoïde)

Il existe aussi des kératoses tabagiques d'origine thermique. Concrètement, c'est l'action synergique du tabac associée à la fumée et à la chaleur. On la retrouve sur le palais d'un aspect opalin avec des petits points rouges qui sont en effet la réaction inflammatoire des glandes salivaires, accessoire se situant partout sur la muqueuse palatine. Ce phénomène est plus souvent retrouvé chez les fumeurs de pipe, on nomme cette lésion une ouranite tabagique.

Aussi, l'éthylisme chronique (alcoolisme) ne donne pas proprement de lésion kératosique mais donne un état congestif de la muqueuse, tout ceci associé à la consommation de tabac qui se manifeste par une stomatite congestive alcoolo-tabagique. (23)

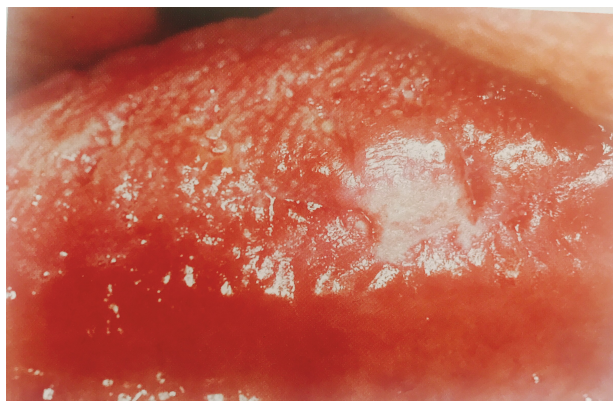


Illustration 9 : Kératose tabagique inhomogène du bord gauche de la langue : OIN de haut grade (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

La conduite à tenir pour ce genre de lésion est la suivante :

- obtenir l’arrêt du tabac par le patient (avec un suivi chez un tabacologue ou son médecin traitant) ;
- une surveillance jusqu'à la disparition de la lésion, puis une surveillance annuelle car on peut observer des répercussions jusqu'à 15 ans après l’arrêt du tabac (23) ;
- dans un premier temps, il n'est pas nécessaire d'effectuer l'exérèse sauf si la lésion est gênante ou verruqueuse. Par contre, si la lésion persiste, il faudra passer un examen complémentaire ou l'ablation totale si la lésion est de petite taille.

II.1.2.2. Kératose d'origine dermatologique : le Lichen Plan Buccal (LPB)

Pour cette lésion, seulement certaines formes cliniques sont susceptibles de subir une transformation maligne. (24) Les LPB qui sont potentiellement à transformation maligne sont ceux atrophiques, érosifs et verruqueux.

Le lichen plan est une dermatose d'étiologie inconnue, c'est une maladie cutanéomuqueuse inflammatoire chronique bénigne.(5)

- ✓ Lichen Plan Buccal érosif : la muqueuse est douloureuse, érythémateuse, de forme et de taille variable.
- ✓ Lichen Plan Buccal verruqueux : c'est la forme hyperkératosique, à la forme et au relief irrégulier ressemblant à « une langue de chat ». On le retrouve généralement chez les fumeurs (23)
- ✓ Lichen Plan Buccal atrophique : c'est une forme tardive de LBP. Il possède une grande résistance aux différents traitements et implique donc une surveillance particulière. La lésion est polymorphe et associe une muqueuse atrophiée et vernissée, une dépapillation marginale symétrique. (5)

La conduite à tenir pour les LPB est de revoir l'hygiène bucco-dentaire, d'arrêter le tabac, de vérifier l'état dentaire et d'effectuer une surveillance jusqu'à disparition de la lésion. Si la forme est douloureuse et gênante, on peut utiliser des dermocorticoïdes locaux. Parfois, il est nécessaire d'effectuer une corticothérapie systémique de type prednisolone.

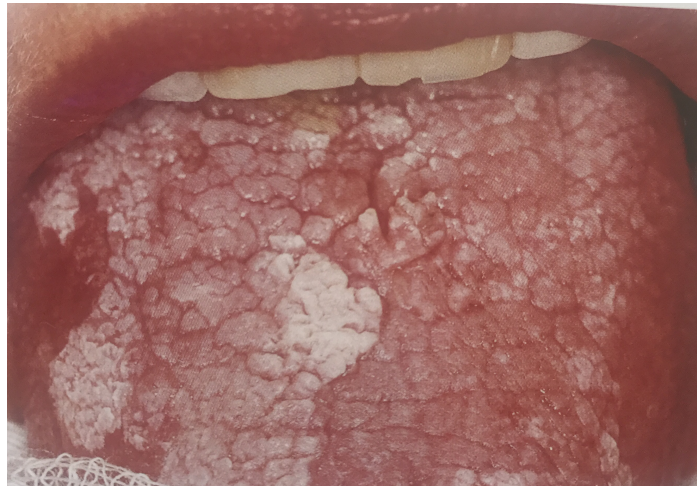


Illustration 10 : Lichen tardif hyperkératosique. Histologie bénigne (5) avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

II.1.2.3. Kératose d'origine infectieuse

Ce type de kératose est retrouvé généralement chez les patients avec une candidose ou une infection virale.

II.1.2.3.1 Kératose liée à une candidose

Elle est retrouvée pour les candidoses chroniques. Cliniquement, on observe des lésions blanchâtres non détachables au grattage avec une localisation généralement rétro-commissurale. (23) Le risque de cancérisation est augmenté par la prise de tabac. De ce fait, le traitement sera chirurgical avec un contrôle histologique. (5)

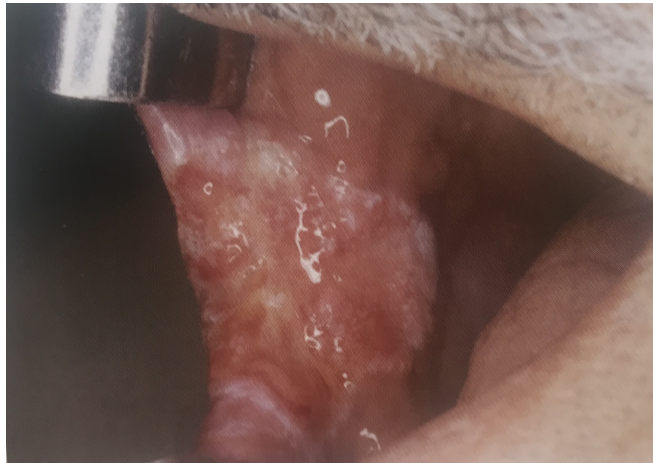


Illustration 11 : Carcinome sur candidose chronique (5) avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

II.1.2.3.2 Kératose d'origine virale

Certaines lésions, comme les papillomes ou les condylomes qui sont viraux, induits par l'HPV, peuvent présenter une couche kératosique blanchâtre d'une épaisseur variable. Si l'on ne connaît pas l'origine de la kératose, la biopsie permet d'émettre un diagnostic après une analyse anatomopathologique.

II.1.2.4. Autres kératoses

II.1.2.4.1. Kératoses liées aux radiations ionisantes

La kératose post-radique est fréquente car la radiothérapie entraîne une inflammation chronique des muqueuses. Certaines radiomucites peuvent comporter des lésions de type kératosique de l'épithélium avec un risque de transformation maligne radio-induit (23). Généralement, les patients subissant une radiothérapie dont le champ d'irradiation concerne la sphère orofaciale sont à surveiller car les mucites sont des effets fréquents douloureux et handicapant pour les patients.

II.1.2.4.2. Kératoses idiopathiques

Ce sont des lésions d'origines indéterminées. Il faut donc effectuer une enquête précise, surtout histologiquement, à l'aide d'une biopsie afin de pouvoir classer cette kératose dans une des catégories précédentes.

II.1.3. Autres lésions à risques

II.1.3.1. Les chéilites actiniques

C'est la lésion potentiellement maligne la plus fréquente des lèvres (25). On observe

une disparition de la limite entre la pulpe de la lèvre et la peau. C'est un épaissement de l'épithélium jusqu'à l'ulcération. Le facteur de risque le plus important est l'exposition au soleil. Si la dysplasie persiste malgré l'arrêt des ultraviolets, on procèdera à une vermillectomie. Il s'agit d'enlever la muqueuse de la lèvre rouge avec traction de la muqueuse de la face interne de la lèvre pour retrouver l'esthétisme. (26)

II.1.3.2. Le lupus érythémateux

Son histologie est proche du LPB. C'est une maladie auto-immune d'origine inconnue. Cliniquement, il se manifeste par un érythème en plaque à bord net parcouru de squames folliculaires (26) Le traitement repose sur une application de corticoïdes locaux . Dans certains cas, il a été rapporté qu'il existait une possibilité de transformation maligne surtout au niveau des lèvres (27)

II.2. Les adjuvants au diagnostic

Le Gold-Standard du diagnostic des lésions est la biopsie. Cependant, lors de la démarche clinique, il faut poser l'indication de la biopsie avec, comme critères, le type de prélèvement, la profondeur, le nombre de biopsies et les limites. Afin d'aider à sa réalisation ou d'aiguiller le praticien vers le lieu de prélèvement, il existe des techniques permettant donc son optimisation.

Il existe trois grands types d'adjuvants à la biopsie :

- la coloration tissulaire ;
- des visualisations accessoires ;
- la cytopathologie ;

Afin de comprendre les résultats des études comparatives, il est important de connaître certains termes. Prenons l'exemple d'un test quelconque, les résultats seraient présentés comme ceci :

	Malade	Non Malade
Test Positif	Vrai Positif (VP)	Faux Positif (FP)
Test Négatif	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)

- Sensibilité : C'est la capacité du test à donner un résultat positif si la maladie est présente. Elle est calculée par : $VP/(VP+FN)$.
- Spécificité : C'est la capacité du test à donner un résultat négatif lorsque le patient est non malade. Elle est calculée par : $VN/(VN+FP)$.
- Valeur prédictive positive : C'est la probabilité que la personne soit malade lorsque le test est positif. Elle est calculée par : $VP/(VP+FP)$.
- Valeur prédictive négative : C'est la probabilité d'être non malade lorsque le test est négatif. Elle est calculée par : $VN/(VN+FN)$.

II.2.1. La coloration tissulaire

C'est une coloration s'opérant sur les tissus sans altérer leur vitalité, en opposition aux colorants non-vitaux. On distingue, dans la littérature, l'utilisation de deux colorants en bouche « le Bleu de Méthylène et le Bleu de Toluidine ». On les utilise car ils se lient aux cellules qui effectuent de nombreuses divisions. La coloration est donc attirée par une activité nucléique intense.

II.2.1.1. Le Bleu de Méthylène

Il est considéré comme moins toxique pour l'organisme par rapport au bleu de Toluidine (TB). Il est plus couramment utilisé pour une détection des lésions gastro-intestinales, de la prostate et de la vessie.

Les études d'Abraham L. *et al* de 2016 (28), et Chen Y.W. *et al* de 2007 (29) tentent d'évaluer l'efficacité de ce colorant.

II.2.1.1.1. Protocole

Le protocole d'utilisation du colorant est le même pour les deux études. Il faut commencer par un examen préclinique avec questionnaire médical, puis un examen clinique avec une prise de clichés photographiques des lésions suspectes. Le patient doit ensuite se rincer la bouche avec une solution contenant 1 % d'acide lactique mélangé à de l'eau (solution 1) pendant 20 secondes (dans une des études, il est ajouté un arôme de framboise pour le confort du patient). Cela permet d'éliminer tous les débris alimentaires. La zone suspecte est séchée à l'aide d'une compresse et d'un spray air/eau.

Puis, on applique sur la zone suspecte le bleu de méthylène à 1 % (solution 2) à l'aide d'un coton sur la zone à risque et le patient se rince la bouche avec le reste du colorant pendant 20 secondes. Enfin, la solution 1 est utilisée pendant 20 secondes pour un nettoyage final

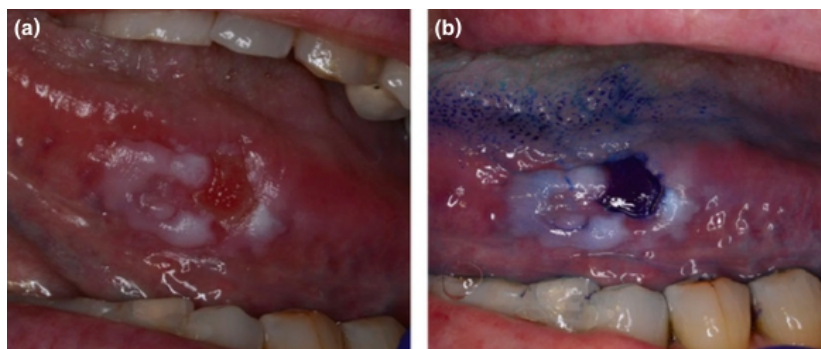


Illustration 12 : Lésion suspecte sur le bord latéral de la langue colorée au bleu de Toluidine, le praticien effectuera deux biopsies sur ce cas (les 2 zones colorées) (30), avec la courtoisie du Docteur N. CHAINANI-WU

II.2.1.1.2. Résultats

On peut ainsi collecter les résultats. Les zones avec une forte et intense coloration bleue sont notées « + », les zones blanches ou d'un bleu pâle sont donc notées « - ». Pour les zones où il est difficile de faire la différence, on conseille d'utiliser la solution 1 sur un coton et de l'appliquer sur la zone indécise. Si la coloration s'atténue ou disparaît, le résultat est donc noté « - » et *vice-versa*.

Si la zone suspecte n'a pas retenu assez de colorant pour émettre un résultat, il est conseillé de refaire le test deux semaines plus tard.

Afin de confirmer les prédictions et les résultats de ce colorant, des photographies ont été prises ainsi que les biopsies des zones positives afin d'affirmer le diagnostic ou non du Bleu de Méthylène.

L'étude Abraham L. *et al*, comprenant 75 patients et un groupe contrôle de 50 personnes volontaires, donne les résultats suivants :

Histological Diagnosis	Positive (%)	Negative (%)	P Value
OSCC/Dysplasia (n=58)	55 (95*)	3 (5)	P= 0,0000 (p<0,001)
No Dysplasia (n=17)	5 (29)	12 (70**)	P= 0,001 (p<0,01)
Control (n=50)	0	50 (100)	<u>VPP</u> : 91 % ; <u>VPN</u> : 80 %

*Sensibility

**Specificty

Annexe 1 : Efficacy of methylene blue application in pathologically proved cancer/precancerous lesion

L'étude de Chen Y.W. *et al*, comprenant 58 patients et un groupe contrôle de 20 étudiants volontaires, donne les résultats suivants :

Type of Tissue	Positive (%)	Negative (%)	p	p
Cancer/Precancer (n= 29)	26 (90*)	3 (10)	p<0,001	p<0,001
Benign (n= 29)	9 (31)	20 (69**)		
Normal (n= 20)	0	20 (100)		
<u>VPP</u> : 74 %		<u>VPN</u> : 87 %		

*Sensibility

**Specificity

Annexe 2 : Efficacy of methylene blue application in pathologically proved cancer/precancerous lesion

II.2.1.1.3. Conclusion et limites

Nous pouvons remarquer que la sensibilité du bleu de méthylène se situe entre 90 et 95 % pour les deux études. Son utilisation est donc qualifiée d'acceptable (29). Cependant, pour les faux négatifs, il est admis que l'appréciation de la coloration est critiquable du fait de l'absence de classification en fonction de la coloration.

Pour finir, nous concluons que ce colorant peut permettre d'aider mais il ne supplante, en aucun cas, la biopsie qui est le gold standard pour le diagnostic des lésions.

II.2.1.2. Le Bleu de Toluidine

La coloration est sensiblement la même chose que pour le bleu de méthylène avec une utilisation plus courante dans le milieu buccal. Plusieurs formes commerciales sont en vente tel que : OraTest®, Orascan® et OraScreen®. Il existe également un couplage avec de l'autofluorescence : Vizilite®+ TB.

II.2.1.2.1. Protocole

Une étude récente de Chainani-Wu N. *et al* (30) compare l'utilisation du bleu de toluidine avec Vizilite® et la biopsie. Le protocole est le même que celui du bleu de méthylène avec une solution de rinçage à l'acide acétique à 1 % et la solution de coloration à 1 %.

II.2.1.2.2. Résultats

La collecte des résultats est la même que pour le bleu de méthylène, une biopsie de contrôle est effectuée pour avérer le diagnostic.

L'étude de Chainani-Wu N. *et al* comprenant 43 patients dont certains présentant plusieurs lésions. Il y a donc eu 50 visites avec 77 prélèvements biopsiés. Les résultats sont les suivants :

	n= TB/N=Biopsy	%
Toluidine blue positive	49/77	63,60 %
Percentage positive in homogenous lesions	22/33	60,00 %
Percentage positive in speckled lesions	29/43	67,00 %
Percentage positive in verrucous lesions	24/28	85,70 %
Percentage positive in ulcerated lesions	04/05/16	80,00 %

Annexe 3 : Characteristics of the enrolled participants

	N	Toluidine Blue Positive (%)
Hyperkeratosis, and mild and moderate dysplasia	53	29 (54,7 %)
Severe dysplasia (carcinoma in situ)	11	10 (90,9 %)
Carcinoma	6	6 (100 %)

Annexe 4 : Biopsy findings and clinical characteristics

II.2.1.2.3. Conclusion et limites

La sensibilité a été calculée pour les détections de lésions à haut risque (carcinome in situ, ou carcinome), elle est de 94 % ($P < 0,0003$) (30) pour une spécificité de 45 %.

Cela montre que le bleu de Toluidine possède une efficacité et une aide à la biopsie que lorsque les lésions sont déjà à haut risque. La coloration possède donc trop de faux négatif pour qu'elle soit utilisée systématiquement pour le diagnostic d'une lésion précancéreuse.

Une ancienne méta-analyse de 12 études datant de 1964 à 1984 (31), donne une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 73,3 %. Cependant, les groupes étudiés avaient une prévalence élevée (0,8 %) de dysplasie par rapport à la population normale (0,1 %), ce qui corrobore les résultats de l'étude précédente.

II.2.2. Méthodes de visualisation accessoires

Il existe deux méthodes différentes dans la littérature pour observer une lésion en bouche. On retrouve la fluorescence et la visualisation à l'aide d'une diode (LED).

II.2.2.1. La fluorescence

A l'origine, on trouvait dans le commerce la technique ViziLite® qui n'est plus commercialisée à ce jour, mais sous la forme de ViziLite Plus® associée au bleu de toluidine. En effet, les zones de prolifération épithéliale, qui ont des cellules modifiées, ont la capacité de refléter une lumière bleue de faible énergie (32).



Illustration 13 : Vizilite® sous sa forme commerciale

II.2.2.1.1. Protocole

Selon Thirugnana Sambandham *et al* (33), l'utilisation du Vizilite® commence par l'utilisation d'une solution à base d'acide acétique à 1 % pendant une minute pour rincer les débris alimentaires. Ensuite, la capsule contenant le produit de fluorescence est activé (il faut briser l'opercule pour réunir les deux composants), l'appareil de fluorescence (ressemblant à un stylo) est donc actif pour une durée d'environ 10 minutes et permet d'inspecter la cavité buccale. L'examen doit se faire dans le noir afin de repérer les différentes teintes reflétées par la muqueuse orale.

L'utilisation combinée au bleu de toluidine (la coloration doit se faire en amont de la fluorescence), permet de centrer l'attention du praticien sur les zones déjà mises en valeur par le colorant vital.

Dans l'étude de Chainani-Wu N. *et al* (30), il est indiqué que la salive est un facteur empêchant l'examen correct avec Vizilite®.

II.2.2.1.2. Résultats

Nous retrouvons quatre types de résultat pour le test avec ViziLite® :

- si la visualisation des limites est améliorée ;
- si la luminosité améliore la visualisation ;
- si la luminosité diminue la visualisation ;
- si la visualisation des limites est diminuée ;

L'étude de Chainani-Wu N. *et al* (30), avec le même nombre de patients que pour le test au bleu de toluidine donne les résultats suivants :

ViziLite examination additional lesions detected that were not seen on visual examination	None	
Improved visualization in margins/sharpness	07/77	9.10 %
Improved visualization in brightness	16/77	20.80 %
Decreased visualization in margins/sharpness	68/77	88.30 %
Decreased visualization in brightness	60/77	77,90 %

Annexe 5 : Characteristics of the enrolled participants

	N	ViziLite positive (increased visualization) (%)
Hyperkeratosis, and mild and moderate dysplasia	53	13 (24.5 %)
Severe dysplasia (carcinoma in situ)	11	0 (0 %)
Carcinoma	6	2 (33,3 %)

Annexe 6 : Biopsy findings and clinical characteristics

II.2.2.1.3. Conclusion et limites

L'étude conclut que la sensibilité de cette méthode de fluorescence est de 12 % avec une spécificité de 76 %. La VPP est de 13 % alors que la VPN est de 75 %.

Une autre étude (33) dont le protocole n'est pas détaillé, apporte des résultats contradictoires avec une sensibilité de 77,3 % et une spécificité de 27,8 %.

Nous pouvons donc conclure qu'il existe un biais dans la généralisation de ces études, soit par un biais échantillonnage ou par un biais lors de l'examen. Cependant, nous admettons que la fluorescence peut parfois aider le diagnostic mais ne peut en aucun cas être utilisée en première intention car il y a trop de faux négatifs.

II.2.2.2. La visualisation à l'aide d'une LED

Cette méthode utilise également la lumière bleue mais sous une autre méthode, en utilisant une lumière émise par une diode électroluminescente appelée LED. Les deux formes commerciales les plus connues sont Microlux DL® et Orascopic DK®. Cependant, à l'heure actuelle, l'entreprise qui commercialise l'Orascopic DK® ne possède aucune étude à grande échelle permettant d'évaluer son efficacité.

Pour le second dispositif plus ancien, il existe une étude de McIntosh L. *and al* datant de 2009 (34) évaluant ces performances. Le dispositif est un stylo possédant une batterie autonome. la LED émet une lumière bleue (de 420 nm environ).

II.2.2.2.1. Protocole

Selon l'étude de McIntosh L. *and al* (34), 50 patients furent enrôlés dans l'étude, ils étaient tous adressés pour un examen d'une lésion blanche jugée suspecte.

L'examen fut d'abord réalisé à l'oeil nu à l'aide d'un miroir et de compresses où les lésions ont été mesurées, délimitées et photographiées. Ensuite, l'examen fut réalisé avec une lumière diminuée à l'aide du Microlux DL®. Au préalable, le patient devait se rincer la bouche pendant 60 secondes à l'aide d'une solution contenant de l'acide acétique (1 %).

II.2.2.2.2. Résultats

Les résultats sont les suivants pour les 5 lésions suspectes sachant que 9 de ces lésions furent des OIN :

Dyplasia	True Positive	True Negative	False Positive	False Negative
9	7	29	12	2

sensitivity	specificity	VPN	VPP
0,778	0,707	0,935	0,368

Annexe 7 : Correlation of Microlux/DL clinical and histopathological findings.

II.2.2.2.3. Conclusion et limites

La sensibilité de ce dispositif est de 77,8 % et sa spécificité de 70,7 %, ce qui correspond à la moyenne des autres moyens de détection précédemment décrits. Cependant, sa valeur prédictive positive est de 36,8 %, ce qui indique un nombre de faux positifs considérables n'aidant pas le praticien de santé à réaliser un diagnostic précis vu

qu'il se verrait obligé d'effectuer beaucoup plus de biopsies qu'il n'en faut.

II.2.2.3. La cytopathologie

Ceci est la dernière catégorie d'adjuvants permettant d'aider le chirurgien dentiste à établir un pré-diagnostic avant la biopsie. La cytopathologie plus généralement utilisée en obstétrique, fut extrapolée au domaine dentaire. OralCDx® et Cytobrush® en sont les deux principales représentantes. Contrairement à la cytologie exfoliative traditionnelle, qui ne permet d'extraire que des cellules superficielles de l'épithélium, cette technique explore toute la hauteur de l'épithélium jusqu'au chorion (5). L'OralCDx® est une brosse circulaire d'environ 5mm de diamètre. Pour la seconde, il s'agit d'une brosse longue d'environ 1cm. La cytologie consiste à l'étude microscopique des cellules prélevées mais aussi des ARN présents afin de déceler des cellules malignes ou des ARNmessagers cancéreux.

Pour illustrer les différentes techniques, une étude de M.D. Reboiras-Lopez *and al* (35) compare l'utilisation de la Cytobrush®, l'OralCDx® avec une curette dermatologique classique de 7mm de diamètre.

II.2.2.3.1. Protocole

L'étude regroupe 104 patients volontaires sur lesquels est effectuée une seule des 3 techniques. Des échantillons de trois fois 31 personnes sont formés pour effectuer les différents prélèvements. Les personnes surnuméraires pallient aux pertes d'échantillon et aux défauts de manipulation. (35) Les prélèvements ne sont pas effectués sur des zones à risque mais sur des zones saines, le test souhaite comparer la quantité d'ARN exploitable pour des analyses cytologiques.



Illustration 14 - 15 – 16 : Vue d'une OralCDx® (à gauche), d'une Cytobrush® (à droite) et d'une curette dermatologique de 7mm de diamètre (en bas), illustrations provenant de la notice d'utilisation de ces deux produits

Pour la curette dermatologique, le prélèvement se fait par un grattage de la muqueuse intra-orale de la face interne de la joue. Pour la Cytobrush®, il suffit de gratter 10 à 15 fois l'épithélium oral. Enfin, le prélèvement avec l'OralCDx® est effectué par 5 à 15 rotations de la brosse sur une épaisse muqueuse orale. Les différents échantillons ont été transportés dans un laboratoire de Madrid dans le milieu de conservation RPMI-1640 Medium (35) afin de quantifier les ARN présents. La technique de mise en valeur est celle de l'utilisation du gène ABL (Abelson).

II.2.2.3.2. Résultats

Les résultats concernant la proportion d'échantillons exploitables par le test ABL, en fonction des différentes techniques, sont :(35)

	Total	Adequate n	Adequate %
Cytobrush	37	18	48,6 %
Curette	32	29	90,6 %
OralCDx	35	28	80 %
Total	104	75	72,1 %

Annexe 8 : Number and percentage of adequate (valid) samples depending on the RNA collection technique

Le deuxième tableau quantifie le nombre d'ARN moyens retrouvés dans chaque échantillon ainsi qu'une comparaison avec la Cytobrush® : (35)

Technique	n	Average +/- Standard deviation	P-value (compare to cytobrush)
Cytobrush	18	6,82 +/- 6,71	
Curette	29	17,64 +/- 21,10	0,008
OralCDx	28	16,04 +/- 15,81	0,034

Annexe 9 : Quantification of RNA of the ABL gene depending on the sampling technique used for oral exfoliative cytology

II.2.2.3.3. Conclusion et limites

L'étude permet de conclure que l'utilisation de la Cytobrush® possède une efficacité moindre par rapport à l'OralCDx® en terme de qualité de prélèvements et quantité d'ARN retrouvés. Pour ce qui est du diagnostic positif pour la détection de lésion précancéreuse, une étude sur l'OralCDx® avec 24 patients (36) révèle une spécificité de 92,3 % et une sensibilité de 72,7 %. Cependant, encore peu d'études permettent de conclure

réellement sur la valeur de ces techniques comparées à la biopsie classique. Pour le moment, le Docteur Didier Gauzeran indique dans son livre (5) que ces techniques méritent d'être étudiées mais qu'elles présentent encore trop de faux négatifs et qu'elles ne permettent pas une analyse architecturale des tissus.

II.2.2.4. Conclusion

Toutes ces techniques évoquées précédemment sont des aides pour le chirurgien dentiste spécialisé ou non mais, en aucun cas, elles ne se substituent à la biopsie car, à l'heure actuelle, cela reste toujours le Gold-Standard pour affirmer un diagnostic sur une lésion de la muqueuse buccale. On peut aussi imaginer utiliser certains de ces procédés en même temps que la biopsie comme la coloration ou encore en tant que prémisse avec la cytologie pour cibler les différentes zones à biopsier.

III. LA BIOPSIE

Les différentes techniques annexes décrites, nous arrivons à la dernière partie qu'est la biopsie. Cette technique, plus connue et enseignée à tous les chirurgiens dentistes reste la référence pour la détection des lésions précancéreuses. Cependant, il existe plusieurs formes de prélèvements buccales :

- la Punch biopsie
- la biopsie à lame froide
- la biopsie par bistouri électrique

Ces biopsies présentent des avantages et des inconvénients nous permettant d'utiliser chacune d'elles en fonction du patient, de la lésion rencontrée, de la zone d'accès.

Il existe deux grandes règles communes à toutes les techniques de biopsie. La première est une contre-indication : cela concerne les lésions de type vasculaire comme les angiomes (5), car l'exérèse ou biopsie pourrait provoquer une hémorragie qui serait sévère voire incontrôlable surtout dans un milieu non-hospitalier. La deuxième qui est plus logique : lorsque la lésion est de petite taille, il n'est pas réellement nécessaire de faire une biopsie mais plutôt une exérèse totale avec une analyse extemporanée.

III.1. La Punch Biopsie

Cette technique, tirée de l'anglais « Punch » qui signifie « Poinçon », utilise la méthode de carottage. Elle n'est pas uniquement utilisée dans la dentisterie mais également en dermatologie surtout pour les prélèvements cutanés.

Les avantages de cette méthode sont : (37)

- peu de contact avec le prélèvement
- possibilité de multiplier les biopsies
- un accès facilité par la taille réduite des instruments

III.1.1. Matériel

Le matériel nécessaire est le suivant :

- sonde, miroir, précelles,
- gants stériles, champs stérile,
- seringue d'anesthésie,
- compresses,
- Punch à biopsie manuel de 2mm à 10mm de diamètre / ou Punch à biopsie de 2mm à 10mm de diamètre sur contre angle chirurgical,
- ciseaux chirurgicaux courbes ou Périosteotome
- flacon de prélèvement pour l'analyse anatomo-pathologique,
- optionnel : Bistouri Electrique/ Pansement parodontal (type Coe-Pack®), système d'aide à la visualisation comme le bleu de Toluidine, nécessaire à suture

III.1.2. Méthode (38)

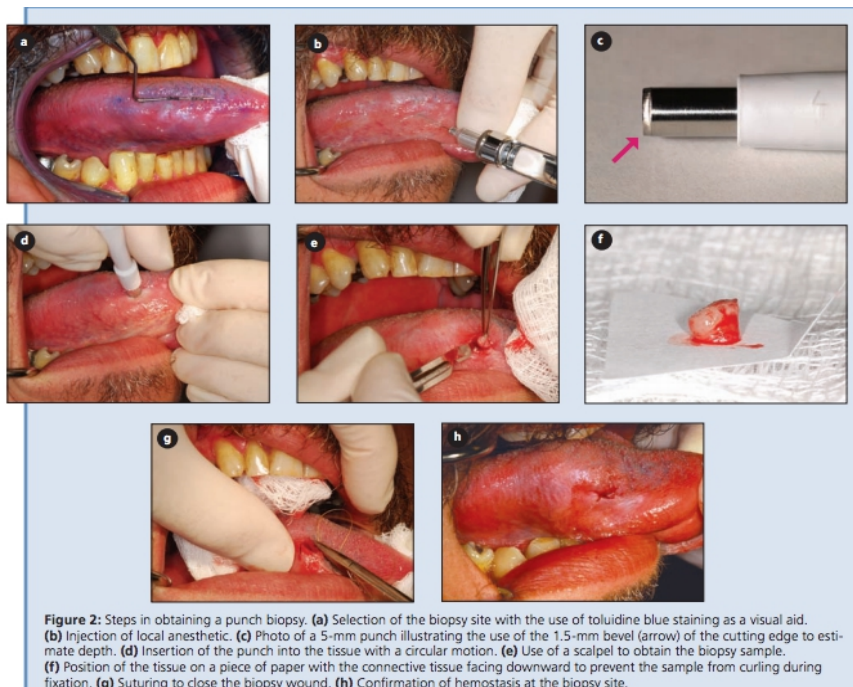


Illustration 17 : Dr Zhang effectuant une punch biopsie du bord latéral de la langue (38), avec la courtoisie du Docteur L. Zhang

Prenons ici le cas d'une Punch Biopsie de lésion du bord latéral de la langue.

La première étape est de sélectionner le site à biopsier. Soit par un marquage soit par une méthode annexe comme celle utilisée ci-dessous (image a) par le bleu de Toluidine afin de choisir le ou les sites avec le plus de diversités et le potentiel malin le plus important.

Ensuite (image b), on effectue une anesthésie à distance du site pour éviter de créer des artefacts sur le prélèvement. Il est également conseillé d'augmenter la dose d'adrénaline pour les zones plus sanglantes comme la langue ou les lèvres afin de contrôler l'hémostase.

L'image c nous montre l'instrument à punch biopsie manuelle. Dr Zhang (38) nous indique qu'il serait préférable d'avoir un échantillon d'au moins 3mm de diamètre et de 2mm de profondeur afin qu'il soit facilement analysable par le laboratoire. De ce fait, avec la fixation du prélèvement avant étude, il est utile de prendre une marge de sécurité avec un punch de 4 à 5mm ainsi qu'une profondeur accentuée.

L'étape suivante illustrée par l'image d montre l'insertion du « punch » de façon douce tout en effectuant une légère rotation permettant la pénétration de la muqueuse de la langue. Une fois le carottage effectué, il faut saisir le prélèvement à l'aide de précelles et le sectionner avec des ciseaux ou un scalpel (image e) ou un periosteotome.

La lésion prélevée est ensuite placée sur un papier propre (image f) pendant une minute avant d'être positionnée dans le flacon de prélèvement.

On termine donc par l'hémostase qui, dans ce cas, est plus complexe. Aussi, un point de suture simple est effectué.



Illustration 18 : Seoane et col. Effectuant une punch biopsie vestibulaire maxillaire (37) avec la courtoisie du Professeur J. SEOANE

Voici une illustration d'une biopsie à l'aide d'un « Punch » monté sur contre-angle.(37)

III.1.3. Discussion et Limites

Cette technique dérivée de la biopsie classique apporte certains avantages évoqués précédemment (Cf. III.1).

Il existe un rapport sur 140 cas de punch biopsie (39) démontrant que cette technique est sûre et utile, elle est hautement recommandée en dermatologie. Les observations de cette étude montrent que la cicatrisation est généralement obtenue sans difficulté au bout de 2 semaines. La majorité des hémostases ont également été effectuées seulement par compression.

Deux études démontrent qu'il existe moins d'artefacts sur les prélèvements par rapport à la biopsie par lame froide (40, 41). Ces deux études ont été effectuées sur 50 cas avec 25 biopsies de chacune des techniques. On note surtout des différences pour les artefacts de dissection (ou *split artefact*), les artefacts de broyage (ou *crush artefact*) et les artefacts de fragmentation (41). Il est commun de trouver des artefacts dans les biopsies orales (42). C'est pourquoi on peut essayer de les minimiser avec la punch biopsie lorsque cela est possible.

Cependant, un des principaux inconvénients de cette technique est la taille réduite des prélèvements n'excédant pas les 10mm, car l'interprétation de la biopsie n'est pas seulement reliée à la qualité du prélèvement mais également à sa quantité (37)

On note également un «case report» d'un emphysème chirurgical durant un punch biopsie en 1998 (43).

III.2. La Biopsie à lame froide

Cette technique est le « gold-standard » pour l'analyse histologique des lésions à potentiel malin.

Pour les lésions de moyenne et de grande taille : la biopsie n'est pas une fin en soit mais elle permet l'étude histopathologique du tissu prélevé à des fins diagnostiques (5). Dans le cas d'une lésion avec des aspects différents (polymorphe), on effectuera plusieurs biopsie, mais si la lésion est monomorphe, une seule suffira.

Pour les lésions inférieures à 10mm, il sera même préférable d'effectuer l'exérèse totale pour éviter d'avoir à réintervenir une deuxième fois (44), ce qui réduit l'aspect psychologique pour le patient (5).

L'avantage de cette technique par rapport à la punch est évidemment la maîtrise de la taille et la profondeur du prélèvement.

III.2.1. Matériel

Le matériel nécessaire est le suivant : (5, 45)

- sonde, miroir, precelles
- gants et champs stériles
- lame 15 de bistouri
- seringue pour anesthésie locale
- compresses stériles
- pince fine avec griffe (type Adson forceps)
- ciseaux courbes
- agents hémostatiques (nitrate d'argent ou éponge de gélatine)
- nécessaire de suture (type Vicryl rapide 4x0)
- flacon d'analyse histopathologique contenant un fixateur à 10 % de formol

III.2.2. Méthode (46)

Cette méthode est décrite par le Docteur Didier Gauzeran (5) en s'appuyant sur les optimisations des biopsies des muqueuses buccales de Raybaud *et al*(46). Ceci mis en illustration par le journal JCDA (45).

Tout d'abord, quelques conseils permettant d'éviter les artefacts lors de l'analyse histologique : (32)

- ne pas décontaminer la muqueuse avec des solutions antiseptiques ;
- ne pas utiliser d'anesthésie de contact ;
- faire une anesthésie à distance de la lésion à prélever ;
- ne pas utiliser de précelles sans griffe pour ne pas produire un phénomène d'écrasement ;
- le prélèvement doit être à cheval sur la muqueuse saine et pathologique afin de faire une comparaison histologique (illustration numéro 20) ;
- si la lésion est inférieure à 10mm, il faut effectuer l'exérèse totale avec des bords nets (illustration numéro 21) ;
- lorsque le prélèvement est plongé dans le flacon de formol (10%), il faut secouer le flacon afin d'éviter que l'échantillon ne colle aux parois (5) ;
- placer un fil de réparation sur la lésion permettant d'orienter la position de la lésion en bouche, afin de faciliter l'analyse et surtout l'exérèse future. En effet, si l'analyse histologique indique que l'exérèse est incomplète, le biologiste pourra indiquer la zone géographique où il faudra réintervenir. (illustration numéro 23)

Le protocole est le suivant :

- coloration de la lésion (exemple : Bleu de Toluidine), ou utilisation d'une méthode de fluorescence (exemple : Vizilite®), cette étape est optionnelle ;
- anesthésie locale à distance de la lésion (image b, illustration numéro 19) ;
- incision en type quartier d'orange au bistouri lame froide (image c et d, illustration numéro 19) ;
- à l'aide d'une pince fine porte griffe, maintenir le prélèvement tout en effectuant la dissection profonde de la lésion (image e, illustration numéro 19) ;
- sécher l'échantillon sur une compresse stérile avant de la plonger dans le flacon de prélèvements ;
- effectuer l'hémostase soit par compression et/ou à l'aide d'une suture hermétique (image g, illustration numéro 19) et/ou l'utilisation de pansement parodontal (COE-Pack®)

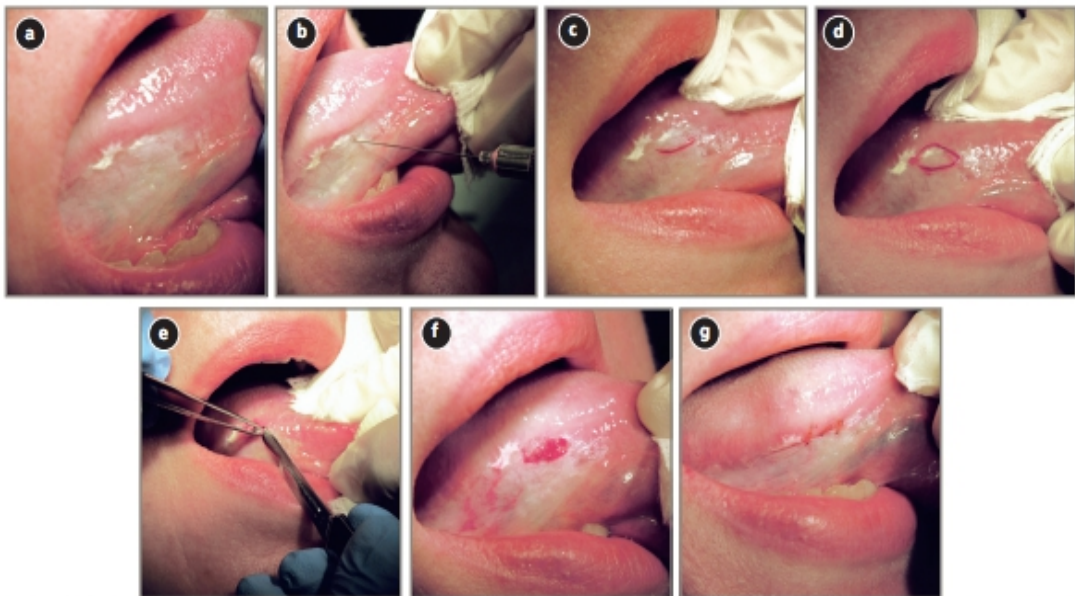


Figure 4. Homogenous leukoplakia affecting the right lateral and ventral areas of the tongue (a). Incisional biopsy is used to sample a thick, keratotic region at the anterior aspect of the tongue. Infiltration of local anesthetic (b) is followed by tracing of an ellipse (c and d). The anterior edge of the ellipse is gently raised with tissue forceps, which allows detachment of a canoe-shaped sample (e and f). Hemostasis is achieved with single interrupted sutures (g).

Illustration 19 : Séquence d'une Biopsie par lame froide, Journal JCDA (45), avec la courtoisie du Docteur S-L. AVON

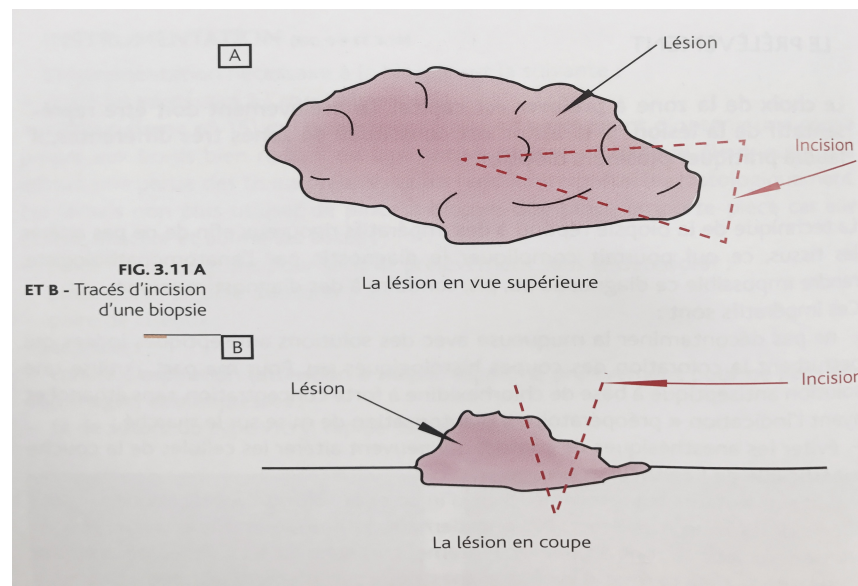


Illustration 20 : Schéma d'incision d'une biopsie partielle (5)

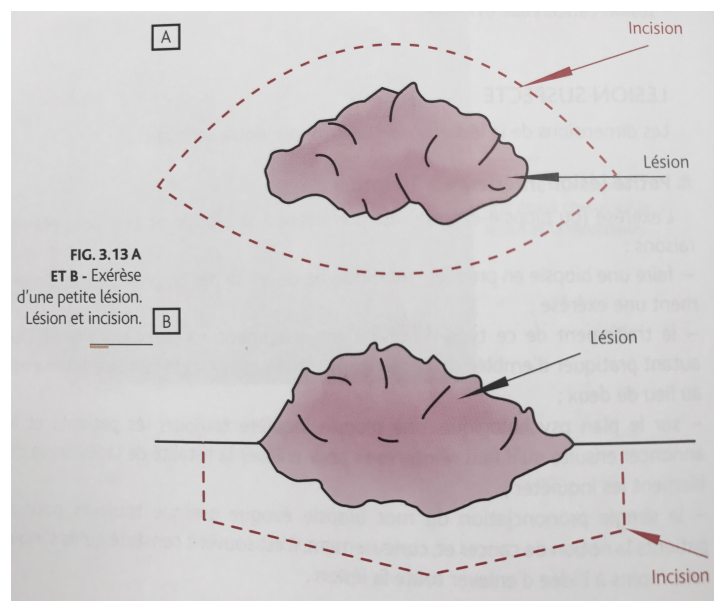


Illustration 21 : Schéma d'incision d'une exérèse complète (5)



FIG. 3.16 - Fil de repérage
placé arbitrairement à midi.

Illustration 22 : Photo illustrant le fil d'orientation sur un prélèvement (5), avec la courtoisie du Docteur D. GAUZERAN

III.2.3. Discussion et Limites

La biopsie par lame froide étant le gold-standard, elle ne possède que très peu de limites. Il faut savoir que la qualité de la biopsie est variable, elle est soumise à de nombreux artefacts de manipulation, d'analyse et de mise en œuvre. On peut également évoquer que sa qualité est praticien-dépendant.

Cependant, elle reste aujourd'hui la méthode la plus précise et efficace pour émettre un diagnostic sur les lésion buccales.

III.3. La Biopsie au bistouri électrique

Très peu évoquée dans la littérature, cette technique possède des inconvénients évidents tels que la destruction des limites de l'échantillon (5, 45), ce qui réduit considérablement la qualité du prélèvement mais aussi la chaleur du bistouri électrique qui perturbe les échanges intracellulaires et la vie cellulaire.

Cette technique est donc majoritairement abandonnée au profit de la biopsie par lame froide (5).

CONCLUSION

A l'heure actuelle, la prévention du cancer est une question de société et est omniprésente dans les médias. En effet, le corps médical essaye de dépister au plus tôt les lésions susceptibles de provoquer une transformation maligne, car cela n'est plus à prouver, plus le cancer est diagnostiqué tôt plus le pronostic est favorable. Les différents gouvernements sont également dans l'action avec l'élaboration du plan Cancer 2014-2019 qui accentue la prévention primaire.

Il est vrai que l'on connaît beaucoup de facteurs de risques avérés ou supposés. Cela permet dans un premier temps de sensibiliser le patient dans son hygiène de vie mais aussi d'effectuer un suivi plus régulier pour les personnes dites sensibles.

Pour le praticien, il est important de savoir qu'elle est la meilleure technique de dépistage. Les techniques comme la fluorescence, la coloration ou la cytopathologie sont considérées comme adjuvantes à la biopsie. Elles possèdent malheureusement trop de faux positifs, ou même parfois une spécificité inférieure à 80%. On préfère donc les utiliser pour orienter le praticien vers les zones à biopsier, ou faire un pré-diagnostic. Les biopsies par lame froide et par « punch » restent donc le meilleur moyen d'établir un diagnostic fiable sur la lésion en question. Malgré la difficulté de sa mise en œuvre et les artefacts que l'on peut retrouver sur les échantillons, les résultats sont toujours supérieurs aux techniques dites adjuvantes.

La recherche en France et dans le monde entier est en perpétuelle évolution en terme de dépistage, comme le démontre les finalistes du prix de l'Innovation de l'ADF 2014 où étaient sélectionnées les lunettes GOCCLES® développées par la société PIERREL en accord avec quatre universités italiennes qui promettent un rapport.

L'ère de la transcription du génome ou l'analyse des ARNm étant de plus en plus pointues, celles-ci ne permettraient-elles pas de trouver une technique afin de maîtriser la transformation en cellules cancéreuses ?

Nous ne sommes plus très loin d'une technique non invasive afin d'effectuer un dépistage régulier chez tous les patients, ce qui pourrait réduire considérablement le taux de mortalité de cette maladie.

« Tout grand progrès scientifique est né d'une nouvelle audace de l'imagination »

The Quest for Certainty: A Study of the Relation of Knowledge and Action - John Dewey (Philosophe américain 1859 - 1952)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Féki A., Abi Najm S, Descroix V, Gauzeran D, Gourmet R, Guichard M, Klein-finger S, Lescaille G, Lombardi T, Samson J. Le Chirurgien dentiste face au cancer. Publications de l'ADF, Paris, 2008
- (2) Grand Dictionnaire de Terminologie – www.granddictionnaire.com
- (3) Menegoz F, Mace-Lesec'h J et Ram JP, Les cancers de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx en France : Incidence, mortalité et Tendances ; Bull Cancer 2002 ; 89(4):419-429
- (4) Sigaux F. Transformation tumorale : cartes d'identités moléculaires des tumeurs. In Immunologie des cancers. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 2003
- (5) Gauzeran D, Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales, Editions CdP. 2014
- (6) Rédaction. Les papillomavirus humains. Rev Prescrire 2007;27:112-7.
- (7) Laronde DM, Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP. Oral Cancer : just the fact. J Can Dent Assoc 2008;74:269-72
- (8) Om SS, Rosenthal DI, El-Naggar AK, Kies MS, Hessel AC. Merkel cell carcinoma of the tongue and head and neck oral mucosal sites. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 2006 ;101:761-8
- (9) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. IARC Press Lyon, 2005.
- (10) Lacave R, Histoire Naturelle des cancers. Biologie des lésions précancéreuses. In Cancérologie fondamentale. John Libbey Eurotext, Paris, 2005.
- (11) Sporn MB. The war on cancer. Lancet 1996 ; 347 (9012) : 1377-1381
- (12) Raguénez G, Blanc E, Bénard J. Potentiel métastatique, caractère génétique de la tumeur primitive. Bull Cancer 2004 ; 91:129:32.
- (13) Pathologie Tumorale. Histoire naturelle des cancers. CHU-Pitié Salpêtrière, Paris 2006. Association Française des Enseignants en Cytologie et Anatomie Pathologiques (AFECAP). C@mpus d'Anatomie Pathologique, Paris, 2005.
- (14) Bignon YJ, Uhrhammer N. Gènes suppresseurs de tumeurs. In Cancérologie fondamentale. John Libbey Eurotext, Paris, 2005.
- (15) Stewart BW, Kleihues P. Le cancer dans le monde. IARC Press Lyon. 2005

- (16) Marandas P., Cancer des voies aéro-digestives supérieures, données actuelles, Paris, Masson, 2004.
- (17) Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5
- (18) Devasena Anantharaman et Al. Human papillomavirus infections and upper aero-digestives tract cancers : the Arcage Study. *International Agency for Research on Cancer J Natl Cancer Inst*, 2013, 105:536-45.
- (19) Gauzeran D., Traumatismes prothétiques chroniques, personnes âgées et carcinome, *Alternatives, Quintessence internationale*, n°14, mai 2002.
- (20) La situation du cancer en France en 2012. Publications de Institut National du Cancer 15 Janvier 2013.
- (21) Barrelier P, Granon C, Epidémiologie des cancers de la cavité buccale, *Stomatologie*, 22-063-B-10, Paris, *Encycl Med Chir (Elsevier)*, 1997
- (22) Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer : a global perspective. Washington DC : AICR, 2007, p 1-517.
- (23) Kuffer R., T. Lombardi, C. Husson-Bruï, B. Courrier, J. Samson, *La muqueuse Buccale de la clinique au traitement*, Editions MED'COM, 2009.
- (24) Samson J, Duran D., Carrel J-P., Lésions précancéreuses et précurseurs du carcinome épidermoïdes de la cavité buccale, *Réalité Cliniques*, Vol. 10, N°3, 1999
- (25) Vieira RA, Minicucci EM, Marques Me, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip : clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):105-114.
- (26) Campana F, Les lésions potentiellement malignes de la muqueuse buccale. *L'information Dentaire* n°21/22 25 mai 2016 : 48-52.
- (27) Liu W et al. Malignant potential of orall and labial chronic discoid lupus erythematosus:a clinicopathological study pf 87 cases. *Histopathology* 2011; 59(2) : 292-298
- (28) Abraham L., Rai A., Burde K., Naikmasur V. ; Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection of Potentially Malignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa ; *Ethiopian Journal Health Science*. Vol. 26, No. 3 Mai 2016.
- (29) Chen Y.W., Lin J.S., Wu C.H., Lui M.T., Kao S.Y.,2, Fong Y. ;Application of In Vivo Stain of Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection and Screening of Oral Squamous Cell Carcinoma and Precancer Lesions ;*China Medical Association*, November 2007,Vol 70,N°11 :497-503

- (30) Chainani-Wu N., Madden E., Cox D., Sroussi H., Epstein J., Silverman Jr S. ;Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions ; *Oral Diseases* ,2015, vol 21, 879–885
- (31) Rosenberg D, Cretin S. Use of meta-analysis to evaluate toloniumchloride in oral cancer screening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67(5):621-627
- (32) Patton L.L., Epstein J.B., Kerr A.R. ; Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis : a systematic review of literature ; *JADA*, Vol 139 Juillet 2008 :896-905.
- (33) Sambandham T, Masthan K. M. K., Kumar M.S, Jha A. ; The Application of Vizilite in Oral Cancer ; *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 January, Vol-7(1): 185-186
- (34) McIntosh L , McCullough M-J. , Farah C-S., The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions ; *Oral Oncology* 45, 2009 :227–231
- (35) Reboiras-Lopez M.D, Perez-Sayans M., Somoza-Martin J. M., Gayoso-Diz P., Barros-Angueira F., Gandara-Rey J. M. and A. Garcia-Garcia A., Comparison of the Cytobrush®, dermatological curette and oral CDx® brush test as methods for obtaining samples of RNA for molecular analysis of oral cytology ; *Blackwell Publishing Ltd Cytopathology* 2012, 23, 192–197
- (36) Seijas-Naya F., García-Carnicero T., Gándara-Vila P., Couso-Folgueiras E., Pérez-Sayáns M., Gándara-Vila R., García-García A., Gándara-Rey J-M. ; Applications of OralCDx ® methodology in the diagnosis of oral leukoplakia : *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17 (1):e5-9.
- (37) Seoane J., Varela-Centelles P-I., Limeres-Posse J., Seoane-Romero J-M. ; A Punch Technique for Gingival Incisional Biopsy : *Laryngoscope* 123 : February 2013, 398-400.
- (38) Poh C-F., Ng S., Berean K-W., Williams P-M., Rosin M-P., Zhang L. ; Biopsy and Histopathologic Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions : *JCDA* : April 2008, Vol 74, No. 3, 283-288
- (39) Eisen D ; The oral mucosal punch biopsy. A report of 140 cases ; *Arch Dermatol* ; June 1992 ; 128(6) ; 815-817
- (40) Moule I., Parsons P-A., Irvine G-H. ; Avoiding artefacts in oral biopsies : the punch biopsy versus the incisional biopsy; *Br J Oral Maxillofac Surg* ; August 1992, 33(4), 244-247
- (41) Meghana S-M., Ahmedmujib B-R. ; Surgical artefacts in oral biopsy specimens : Punch biopsy compared to conventionnal scalpel biopsy ; *J Oral Maxillofac Pathol* ; 2007 ; 11 ; 11-14

- (42) Seoane J., Varela-Centelles P-I., Ramirez J-R., Cameselle-Teijeiro J., Romero M-A. ; Artefacts in oral incisional biopsies in general dental practice : A pathology audit ; Oral Dis, 2004, 10 : 113-117
- (43) Staines K., Felix D-H. ; Surgical emphysema : an unusual complication of punch biopsy ; Oral Dis, March 1998, 4(1), 41-42.
- (44) Auriol M-M., Le Naour G. ; Biopsie ; EMC Stomatologie/Odontologie, 22-011-R-10, Paris, Elsevier , 2005
- (45) Avon S-L., Klieb Hagen B-E. ; Oral Soft-Tissue Biopsy : An Overview ; J Can Dent Assoc 2012;78:c75
- (46) Raybaud H et al. ; Optimisation des biopsies des muqueuses buccales ; Rev Stomatol Chir Maxillofac ; 2012 ; 113 : 397-401

ANNEXES

Annexe 1 : Efficacy of methylene blue application in pathologically proved cancer/precancerous lesion

Histological Diagnosis	Positive (%)	Negative (%)	P Value
OSCC/Dysplasia (n=58)	55 (95*)	3 (5)	P= 0,0000 (p<0,001)
No Dysplasia (n=17)	5 (29)	12 (70**)	P= 0,001 (p<0,01)
Control (n=50)	0	50 (100)	<u>VPP</u> : 91 % ; <u>VPN</u> : 80 %

*Sensibility

**Specificity

Annexe 2 : Efficacy of methylene blue application in pathologically proved cancer/precancerous lesion

Type of Tissue	Positive (%)	Negative (%)	p	p
Cancer/Precancer (n= 29)	26 (90*)	3 (10)	p<0,001	p<0,001
Benign (n= 29)	9 (31)	20 (69**)		
Normal (n= 20)	0	20 (100)		
<u>VPP</u> : 74 %		<u>VPN</u> : 87 %		

*Sensibility

**Specificity

Annexe 3 : Characteristics of the enrolled participants

	n= TB/N=Biopsy	%
Toluidine blue positive	49/77	63,60 %
Percentage positive in homogenous lesions	22/33	60,00 %
Percentage positive in speckled lesions	29/43	67,00 %
Percentage positive in verrucous lesions	24/28	85,70 %
Percentage positive in ulcerated lesions	04/05/16	80,00 %

Annexe 4 : Biopsy findings and clinical characteristics

	N	Toluidine Blue Positive (%)
Hyperkeratosis, and mild and moderate dysplasia	53	29 (54,7 %)
Severe dysplasia (carcinoma in situ)	11	10 (90,9 %)
Carcinoma	6	6 (100 %)

Annexe 5 : Characteristics of the enrolled participants

ViziLite examination Additional lesions detected that were not seen on visual examination	None	
Improved visualization in margins/sharpness	07/77	9.10 %
Improved visualization in brightness	16/77	20.80 %
Decreased visualization in margins/sharpness	68/77	88.30 %
Decreased visualization in brightness	60/77	77,90 %

Annexe 6 : Biopsy findings and clinical characteristics

	N	ViziLite positive (increased visualization) (%)
Hyperkeratosis, and mild and moderate dysplasia	53	13 (24.5 %)
Severe dysplasia (carcinoma in situ)	11	0 (0 %)
Carcinoma	6	2 (33,3 %)

Annexe 7 : Correlation of Microlux/DL clinical and histopathological findings.

Dyplasia	True Positive	True Negative	False Positive	False Negative
9	7	29	12	2

sensitivity	specificity	VPN	VPP
0,778	0,707	0,935	0,368

Annexe 8 : Number and percentage of adequate (valid) samples depending on the RNA collection technique

	Total	Adequate n	Adequate %
Cytobrush	37	18	48,6%
Curette	32	29	90,6%
OralCDx	35	28	80%
Total	104	75	72,1%

Annexe 9 : Quantification of RNA of the ABL gene depending on the sampling technique used for oral exfoliative cytology

Technique	n	Average +/- Standard deviation	P-value (compare to cytobrush)
Cytobrush	18	6,82 +/- 6,71	
Curette	29	17,64 +/- 21,10	0,008
OralCDx	28	16,04 +/- 15,81	0,034

Annexe 10 : Autorisation pour les iconographies du Docteur Didier Gauzeran

Re: Demande d'utilisation d'iconographie pour Thèse de Docteur en Chirurgie dentaire

1 message

didier.gauzeran

À : Emmanuel Laguyer

31 août 2017 à 17:37

Bonjour. Je suis très honoré par votre sentiment. C est avec plaisir que je vous autorise à utiliser mon icono. Je serai heureux de lire votre travail. Vous pouvez me l envoyer par mail. Bon courage. Bien à vous. Dr didier gauzeran

Envoyé de mon Galaxy S6 Orange

----- Message d'origine -----

De : Emmanuel Laguyer

Date : 24/08/2017 16:23 (GMT+01:00)

À :

Objet : Demande d'utilisation d'iconographie pour Thèse de Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur,

Je vous envoie ce mail car je suis en fin de ma rédaction de thèse de docteur en chirurgie dentaire. Mon sujet est le suivant "les techniques de dépistages précoces des lésions précancéreuses : la biopsie est-elle toujours le Gold-Standard?" à la faculté de Lille.

Après avoir assisté à votre conférence avec les URPS du Nord, je me suis éprise de ce sujet. Vos livres sur le sujet m'ont énormément inspiré. Je voulais avoir votre autorisation afin d'utiliser vos iconographies cliniques ainsi que quelques images de coupes histologiques dans ma rédaction, bien sur je cite vos sources comme il ce doit et retranscrit sans erreur vos dires.

Me donnez vous donc votre accord ?

Dans l'attente de votre réponse, je reste à votre disposition pour plus d'informations.
Cordialement

--

M. Emmanuel Laguyer

La détection précoce des lésions précancéreuses : la biopsie est-elle toujours le « Gold-Standard » ?/ LAGUYER Emmanuel.- p. 90 : ill. 22 ; tab. 9 ; réf. 46.

Domaines : Pathologie Bucco-Dentaire

Mots clés Rameau: Etat précancéreux – Dépistage ; Biopsie ; Cytopathologie ; Cancer – Facteurs de risque ;

Mots clés FmeSH: Biopsie - méthodes ; Tumeurs de la bouche ; Fluorescence ;

Le chirurgien-dentiste se trouve en première ligne du dépistage du cancer. Lors de nos études, on apprend que le meilleur moyen d'établir le diagnostic d'une lésion est de faire une biopsie. Pour cela, il est important de connaître le schéma de la cancérogenèse mais aussi les facteurs de risques des cancers permettant ainsi de mieux appréhender les patients et les lésions que l'on sera amené à dépister tout au long de notre exercice. De nos jours, beaucoup d'autres méthodes ont été commercialisées, comme la coloration, la fluorescence ou la cytopathologie. Il s'avère que ces méthodes sont de bons moyens d'aider le praticien, dans son dépistage ou même à distinguer la localisation exacte de la lésion potentiellement maligne, mais cela ne supplante en aucun cas la biopsie. Seule cette technique permet d'avoir un résultat concret, reproductible et fiable. On considère donc qu'il existe des adjuvants à la biopsie. Mais la biopsie que ce soit par lame froide ou par la technique « punch » est le « gold-standard » de la détection précoce des lésions précancéreuses ou cancéreuses.

JURY :

Président : Professeur PENEL Guillaume

Asseseurs : Docteur CHAMPAGNE Jean-Baptiste

Docteur NAWROCKI Laurent

Docteur SAVIGNAT Mathilde

Membre invité : Docteur DELATTRE Benoit