

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 14 NOVEMBRE 2017

Par Samy REBAI

Né le 21 février 1992 à Montmorency - FRANCE

**LE CARCINOME EPIDERMOÏDE ORAL : EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS
DE RISQUE ET STRATEGIES DE SENSIBILISATION DES
POPULATIONS A RISQUE.**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL
Assesseurs : Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS
Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
Madame le Docteur Coralie LACHERETZ

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 |
| Vice-Doyens | : Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et 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. DELECOURT-DEBRUYNE | Professeur Emérite de Parodontologie |
| E DEVAUX | Odontologie Conservatrice – Endodontie
Doyen de la Faculté |
| G. PENEL | Responsable de 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 | Odontologie Pédiatrique |
| F. DESCAMP | Prothèses |
| A. GAMBIEZ | Odontologie Conservatrice – Endodontie |
| F. GRAUX | Prothèses |
| P. HILDEBERT | 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 |
| L. ROBBERECHT | Odontologie Conservatrice – Endodontie |
| 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.

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-Section Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université René DESCARTES (PARIS V)

C.E.S. D'Odontologie Chirurgicale

Habilité à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

Professeur Penel,

Vous avez très rapidement accepté de présider le jury de cette thèse et je vous en suis très reconnaissant, c'est pour moi un honneur et je vous en remercie.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus grande gratitude et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS

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 II (mention Odontologie)

Responsable de la Sous-Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique.
Anesthésiologie et Réanimation.

Docteur Langlois,

Vous avez spontanément accepté de faire partie de ce jury de thèse et j'en suis très honoré.

Je vous exprime à travers ce travail le témoignage de toute ma gratitude et vous adresse mon plus profond respect.

Monsieur le 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 en Biologie Humaine

C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale

Coordonnateur 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 du Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin-CHRU de Lille

Docteur Nawrocki,

*Dès que je vous ai sollicité, vous m'avez tout de suite donné votre accord pour
faire partie intégrante de ce jury, c'est donc tout naturellement que je vous
remercie et vous exprime tout mon honneur de vous voir évaluer cette thèse.*

*Ce travail tente de refléter toute la rigueur que vous nous avez inculquée durant
notre cursus universitaire et je vous en suis très reconnaissant. Je vous adresse
ainsi toute ma gratitude et mon plus profond respect.*

Madame le Docteur Coralie LACHERETZ

Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD

Sous-Section Chirurgie Buccale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Master I Biologie Santé : Histopathologie des tissus osseux et dentaires

Master II Biologie Santé : Biomatériaux

C.E.S. Odontologie Chirurgicale mention Médecine Buccale – Lille 2

C.E.S. Odontologie Chirurgicale mention Odontologie Chirurgicale – Lille 2

Docteur Lacheretz,

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance dans la réalisation de cette thèse. Vous avez toujours su être de bons conseils et d'encouragements dans la progression de ce travail, même dans les moments délicats.

Toujours disponible et souriante, ce fut un honneur pour moi d'échanger avec vous à propos de ce sujet peu mis en lumière.

Veillez trouver dans cette réalisation mon respect le plus profond et toute ma reconnaissance à votre égard.

Tables des abréviations

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique,

AJCC : *American Joint Committee on Cancer* (Comité Mixte Américain sur le Cancer),

API : Alcoolisation Ponctuelle Importante (ou *binge drinking* chez les anglo-saxons),

CIS : Carcinome *In Situ* (carcinome intra-épithélial),

EBV : Epstein-Barr Virus,

EHNS : *European Head and Neck Society*,

HPV : *Human Papilloma-Virus* (ou VPH pour Virus du Papillome Humain),

HR-HPV : *High Risk - Human Papilloma-Virus* (virus du papillome humain de haut risque).

HSV1 : *Herpes Simplex Virus 1* (virus de l'herpès 1).

IARC : *International Agency for Research on Cancer* (Agence Internationale de Recherche sur le Cancer),

IST : Infection Sexuellement Transmissible,

LBP : Langue-Bouche-Pharynx,

LR-HPV : *Low Risk - Human Papilloma-Virus* (virus du papillome humain de bas risque),

OIN : *Oral Intraepithelial Neoplasia* (néoplasie intra-épithéliale orale),

OMS : Organisation Mondiale de la Santé,

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste,

PA (H ou F) : unité exprimée en Personne-Année (Homme ou Femme),

SFCCF : Société Française de Chirurgie Cervico-Faciale,

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise,

TNM : *Tumor - Node - Metastasis* (tumeur - adénopathie - métastase),

TSM : Taux Standardisé sur la population Mondiale,

UV : Ultra-Violets,

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures,

VIH : Virus de l'Immuno-déficience Humaine,

V₃ : nerf mandibulaire (anciennement nerf alvéolaire inférieur), branche inférieure du nerf trijumeau (appartenant à la V^{ème} paire de nerfs crâniens).

Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction..... | 15 |
| 1 L'oncologie orale : un enjeu de santé publique..... | 16 |
| 1.1 Notions générales..... | 16 |
| 1.1.1 Cavité orale..... | 16 |
| 1.1.2 Oncologie orale..... | 17 |
| 1.1.3 Rappels histologiques..... | 17 |
| 1.1.3.1 Types de muqueuses..... | 17 |
| 1.1.3.2 Histophysiologie..... | 18 |
| 1.1.3.3 Histopathologie pré-cancéreuse..... | 21 |
| 1.1.4 Caractéristiques tumorales..... | 24 |
| 1.1.4.1 Tumeur bénigne..... | 24 |
| 1.1.4.2 Etat pré-cancéreux..... | 24 |
| 1.1.4.3 Tumeur maligne..... | 26 |
| 1.1.4.4 Variantes histologiques tumorales orales..... | 27 |
| 1.1.5 Classification TNM..... | 28 |
| 1.1.6 Stades de cancérisation..... | 29 |
| 1.1.7 Localisations anatomiques des lésions..... | 30 |
| 1.2 Epidémiologie des cancers langue-bouche-pharynx (LBP)..... | 31 |
| 1.2.1 Mondialement..... | 31 |
| 1.2.2 Sur le territoire français..... | 32 |
| 1.2.2.1 Données globales..... | 32 |
| 1.2.2.2 Incidence et mortalité selon le sexe..... | 33 |
| 1.2.2.3 Âges médians du diagnostic et du décès..... | 34 |
| 1.2.2.4 Variations géographiques..... | 34 |
| 1.2.2.5 Localisations anatomiques..... | 36 |
| 1.2.2.6 Stade d'évolution lors du diagnostic..... | 36 |
| 1.2.2.7 Pronostic et survie..... | 37 |
| 2 Etude des facteurs de risque incriminants..... | 38 |
| 2.1 Facteurs de risque avérés..... | 38 |
| 2.1.1 Tabac..... | 38 |
| 2.1.2 Alcool..... | 39 |
| 2.1.3 Feuille de bétel et noix d'arec..... | 40 |
| 2.1.4 Radiations ionisantes et ultraviolets..... | 41 |
| 2.1.5 HPV..... | 41 |
| 2.1.5.1 LR-HPV..... | 43 |
| 2.1.5.2 HR-HPV..... | 43 |
| 2.2 Facteurs de risque associés..... | 44 |
| 2.2.1 Hygiène bucco-dentaire et santé bucco-dentaire..... | 44 |
| 2.2.2 Septicité orale..... | 45 |
| 2.2.3 Inflammation(s) chronique(s)..... | 45 |
| 2.2.4 Alimentation insuffisante et/ou déséquilibrée : facteurs nutritionnels..... | 45 |
| 2.2.4.1 Avitaminose A..... | 46 |
| 2.2.4.2 Avitaminose C..... | 46 |
| 2.2.5 Dénutrition liée à l'éthylisme..... | 47 |
| 2.3 Facteur de risque ambigu : le cannabis (marijuana)..... | 47 |
| 2.4 Epidémiologie d'exposition aux facteurs de risque avérés des cancers oraux..... | 48 |
| 2.4.1 Au niveau mondial..... | 48 |
| 2.4.1.1 Tabac..... | 48 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.4.1.2 | Alcool..... | 48 |
| 2.4.1.3 | HPV..... | 49 |
| 2.4.1.4 | Feuille de bétel et noix d'arec..... | 50 |
| 2.4.2 | Au niveau national français..... | 51 |
| 2.4.2.1 | Tabac..... | 51 |
| 2.4.2.2 | Alcool..... | 52 |
| 2.4.2.3 | HPV..... | 54 |
| 2.5 | Etats dits pré-cancéreux..... | 55 |
| 2.5.1 | Environnement du patient..... | 55 |
| 2.5.2 | Antécédents médicaux et familiaux..... | 56 |
| 2.5.3 | Vulnérabilités et prédispositions génétiques..... | 56 |
| 2.5.4 | Sénescence : cas particulier des personnes âgées..... | 57 |
| 2.5.4.1 | Incidences cliniques..... | 57 |
| 2.5.4.2 | Conséquences cliniques..... | 58 |
| 2.6 | Conditions pré-cancéreuses..... | 58 |
| 2.6.1 | Définition..... | 58 |
| 2.6.2 | Syphilis..... | 59 |
| 2.6.3 | Syndrome de Plummer-Vinson..... | 59 |
| 2.6.4 | Autres conditions pré-cancéreuses..... | 60 |
| 3 | Le carcinome épidermoïde oral..... | 62 |
| 3.1 | Généralités..... | 62 |
| 3.2 | Signes d'appel..... | 62 |
| 3.3 | Topographie..... | 62 |
| 3.4 | Formes cliniques..... | 63 |
| 3.4.1 | Forme ulcéreuse..... | 63 |
| 3.4.1.1 | Plane..... | 63 |
| 3.4.1.2 | Fissuraire..... | 63 |
| 3.4.1.3 | Endophytique ou ulcéro-infiltrante..... | 64 |
| 3.4.2 | Forme végétante (ou exophytique)..... | 64 |
| 3.4.2.1 | Simple..... | 64 |
| 3.4.2.2 | Hyperkératosique verruqueuse..... | 65 |
| 3.4.3 | Forme ulcéro-végétante (ou endo-exophytique)..... | 66 |
| 3.4.4 | Forme érosive..... | 66 |
| 3.4.5 | Forme nodulaire interstitielle..... | 67 |
| 3.5 | Signes d'accompagnement..... | 67 |
| 3.5.1 | Induration lésionnelle et péri-lésionnelle..... | 67 |
| 3.5.2 | Douleur..... | 68 |
| 3.5.3 | Saignement..... | 68 |
| 3.5.4 | Ulcération..... | 69 |
| 3.5.5 | Adénopathie(s) cervico-faciale(s)..... | 69 |
| 3.5.6 | Signes fonctionnels associés locaux et généraux..... | 70 |
| 4 | Comment sensibiliser la population générale ?..... | 71 |
| 4.1 | Comment cibler la population générale ?..... | 71 |
| 4.1.1 | Par quels moyens ?..... | 71 |
| 4.1.1.1 | Journée/semaine de dépistage..... | 71 |
| 4.1.1.2 | Document de sensibilisation type affiche ou dépliant..... | 71 |
| 4.1.1.3 | Médias (radiodiffusion ou télévision)..... | 73 |
| 4.1.1.4 | Réseaux sociaux..... | 73 |
| 4.1.2 | Selon le type de facteur de risque..... | 74 |
| 4.1.2.1 | Induit par éthylo-tabagisme..... | 74 |

| | |
|--|----|
| 4.1.2.2 Induit par HPV..... | 74 |
| 4.2 Où en est-on en France ?..... | 74 |
| 4.2.1 Dans les Hauts-de-France..... | 75 |
| 4.2.2 Quelles difficultés rencontrées ?..... | 76 |
| 4.2.3 Quels lieux de diffusion ?..... | 77 |
| 4.3 Mise en place d'un outil destiné à sensibiliser les populations à risque..... | 78 |
| 4.3.1 Outil de sensibilisation autour du papillomavirus..... | 79 |
| 4.3.2 Outil de sensibilisation autour de l'intoxication éthylo-tabagique..... | 80 |
| Conclusion..... | 81 |
| Table des figures..... | 82 |
| Table des tableaux..... | 83 |
| Références bibliographiques..... | 84 |
| Annexe..... | 89 |
| Annexe 1 : Arbre décisionnel de diagnostic clinique différentiel des lésions muqueuses
orales | 89 |

Introduction

En France et dans de nombreux pays à travers le globe, le cancer est la première cause de mortalité, devant les pathologies cardio-vasculaires. Les politiques de santé menées depuis quelques années ont permis de réduire l'incidence et la mortalité liées à cette pathologie mais il reste omniprésent : c'est un enjeu incontournable de santé publique.

En ciblant l'approche sur le cancer des Voies Aéro-Digestives Supérieures (VADS) et notamment le carcinome épidermoïde oral (cancer oral le plus fréquemment rencontré avec 90% des cas), on se retrouve confronté à des chiffres parmi les plus élevés en incidence et en mortalité, tous cancers confondus. On saisit alors toute l'importance d'informer et de sensibiliser les populations à risque, afin d'anticiper toute mauvaise situation et d'établir un diagnostic le plus précocement possible.

Avec tout ce qui a été mis en œuvre jusqu'alors et grâce aux outils actuels, que peut-on faire pour améliorer encore un peu plus ces valeurs biostatistiques et permettre au patient un meilleur pronostic ? Car l'enjeu est bien là, la valeur pronostique de ces cancers est souvent mauvaise, puisque liée à une méconnaissance et/ou une consultation tardive de ces patients.

Après avoir passé en revue toutes les notions générales, histologiques et épidémiologiques, ce travail porte sur les facteurs de risque avérés et associés de ce type de néoplasie, pour poursuivre sur les diverses variantes cliniques du carcinome épidermoïde oral. Enfin, une proposition de nouvelle approche de sensibilisation est apportée, à l'aide d'un outil d'information destiné à faire comprendre au patient l'enjeu d'une consultation précoce.

1 L'oncologie orale : un enjeu de santé publique

1.1 Notions générales

1.1.1 Cavité orale

La cavité orale débute à la jonction entre peau et lèvres (vermillon). Elle est délimitée :

- **en avant** : par le vestibule labial ;
- **en haut** : par la présence des palais dur et mou ;
- **en arrière** : par l'oropharynx, juste en arrière de la cavité orale, comprenant le palais mou, la base de la langue (soit l'arrière de la langue, jusqu'au « V » lingual), les tonsilles (amygdales) palatines et l'isthme du gosier ;
- **latéralement** : par la présence des faces internes des joues ;
- **en bas** : par la présence anatomique du plancher de bouche, support de la langue.

(1)

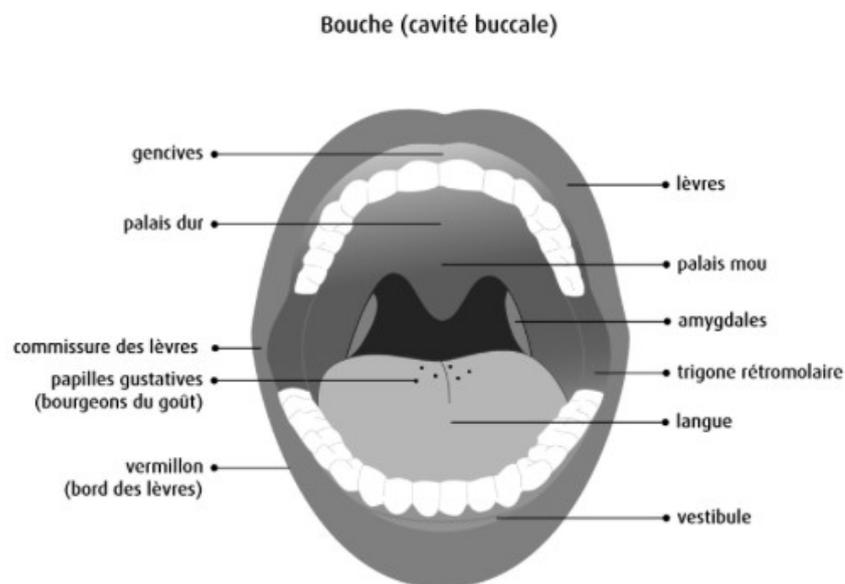


Figure 1: Dessin simplifié de la cavité orale en vue antérieure. (1)

La fonction de la cavité orale et de ses structures est de débiter le processus de digestif. Grâce à la salivation et à la mastication, la nourriture est alors mâchée afin que le bol alimentaire puisse être avalé (déglutition). A l'aide des papilles gustatives (et olfactives indirectement), un goût est alors apporté en parallèle à ces actions.

La cavité orale joue aussi un rôle majeur dans la parole en libérant les vibrations des cordes vocales, mais aussi dans la respiration, notamment lors d'un effort (bien qu'elle soit physiologiquement privilégiée par les voies nasales).

Enfin, elle est primordiale dans les interactions sociales et l'expression faciale. (1)

Les fonctions essentielles sont donc : mastication, déglutition, gustation, vocalisation.

1.1.2 Oncologie orale

En règle générale, en oncologie, le processus cancéreux démarre par une phase d'initiation qui va correspondre à la transformation tumorale d'une cellule (cible) en bonne santé.

A ce moment précis, elle n'a pas d'interprétation clinique.

Tout va débiter par une atteinte du matériel génétique de la cellule cible, via un carcinogène déclencheur. L'élément initiateur va engendrer des altérations permanentes de l'acide désoxyribo-nucléique (ADN) cellulaire.

Par ailleurs, il faut savoir que ce phénomène oncologique peut aussi débiter par une erreur spontanée de reproduction dans la synthèse de l'ADN lors de la mitose : il s'agit d'une **mutation**. Elle a de plus fortes chances de se produire en cas d'inflammation chronique qui va présenter de multiples phases successives de détérioration et cicatrisation tissulaires.

Une **cellule** devenue **cancéreuse** va alors posséder une **génétique instable** et des **troubles dans sa reproduction mitotique**, recréant ainsi une cellule aberrante et ainsi de suite. (2)

1.1.3 Rappels histologiques

Classiquement, la muqueuse orale - de manière générale et simplifiée - se constitue d'un **épithélium** et d'un **chorion (conjonctif)**. Les deux entités étant séparées par une sorte de « rideau » : la **lame basale**.

Le chorion est quant à lui en lien avec les plans plus profonds : musculaires et osseux, entre autres.

1.1.3.1 Types de muqueuses

L'organisation de la muqueuse orale s'opère selon trois sortes de recouvrements muqueux.

- **Muqueuse masticatrice :**

Elle recouvre 25% de la totalité des surfaces muqueuses orales ; localisée à la gencive libre, attachée, inter-dentaire, mais aussi au palais dur.

C'est la muqueuse majoritairement en contact avec le bol alimentaire au cours de la mastication.

La muqueuse masticatrice se caractérise par sa kératinisation de surface, renforçant le tissu des charges mécaniques, mais aussi thermiques.

- **Muqueuse bordante :**

Concernant 60% de la totalité des muqueuses orales, elle recouvre le plancher de bouche, la face ventrale de la langue, la muqueuse alvéolaire, le palais mou, ainsi que les versants muqueux des lèvres et des joues.

Elle est non kératinisée, ce qui explique sa souplesse.

- **Muqueuse spécialisée :**

On la retrouve essentiellement sur la face dorsale de la langue, représentant les 15% restants des muqueuses orales, en renfermant des papilles gustatives (caliciformes, fongiformes, foliées, filiformes...)

Elle est constituée d'un épithélium spécialisé, représentant une mosaïque de zones kératinisées et non kératinisées (entre les papilles filiformes notamment). (2,3,4)

1.1.3.2 Histophysiologie

Les tissus mous de la cavité buccale sont recouverts en intégralité d'un épithélium malpighien pavimenteux pluristratifié.

- **Epithélium kératinisé :**

- La couche basale (*stratum germinativum*) : constituée d'une ou deux assises cellulaires cylindriques voire cubiques reposant sur la lame basale, à laquelle elle est attachée. C'est surtout grâce à cette couche de cellules basales que le renouvellement cellulaire est très performant (de 15 à 20 jours pour une muqueuse buccale kératinisée contre 3 à 4 fois plus en ce qui concerne l'épithélium cutané). Ceci grâce à des cellules présentant une forte activité mitotique.

- **La couche squameuse** (*stratum spinosum*) : aussi appelé corps muqueux de Malpighi. Elle renferme d'une quinzaine à une vingtaine d'assises cellulaires de formes arrondies voire polyédriques. L'activité nucléaire est faiblement chromatique (noyaux moins basophiles que ceux de la couche précédente) témoignant d'une activité mitotique moindre. Ces cellules sont très vigoureusement reliées entre elles.
- **La couche granuleuse** (*stratum granulosum*), plutôt fine si on la compare aux deux strates précédemment décrites. Plus la surface muqueuse va se rapprocher (plus on s'éloigne de la lame basale), plus les cellules vont s'amincir sur leur hauteur. L'activité mitotique est ici nulle.
- **La couche kératinisée** (*stratum corneum*), renferme des cellules contenant majoritairement une séquelle nucléaire devenant de fines écailles de kératine, couplées soit à des reliquats de noyaux rétractés, soit à des espaces vides désignant l'emplacement de noyaux dégénérés.

Le mode de kératinisation physiologique des **muqueuses orales kératinisées** (le palais dur, la face dorsale de la langue et les gencives libre, attachée et inter-dentaire) est la **parakératose**, définie comme une kératinisation imparfaite.

En parallèle à ce mode de kératinisation, on retrouve celle des **surfaces cutanées** : l'**orthokératose**, décrite comme une kératinisation complète.

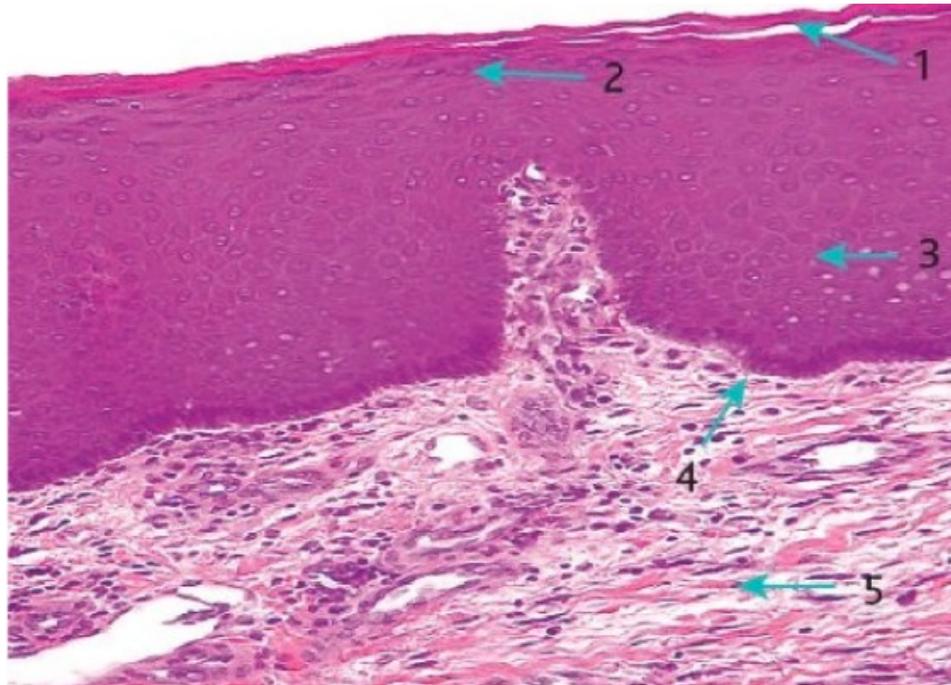


Figure 2: Observation au microscope optique d'une muqueuse palatine (kératinisée). (2)

1. Fine couche kératinisée. 2. Couche granuleuse. 3. Couche squameuse. 4. Lame basale (avec juste au dessus d'elle sa couche basale). 5. Chorion (tissu conjonctif).

Ce mode de kératinisation est physiologiquement propre aux muqueuses orales dites kératinisées. (2,4-7)

■ **Épithélium non kératinisé :**

La différence qu'il opère avec un épithélium kératinisé est qu'il ne contient pas dans sa structure les couches granuleuse et kératinisée. Les entités cellulaires de la couche squameuse conservent globalement une forme polyédrique en para-basal (strate cellulaire reposant sur la couche basale), mais ont tendance à s'aplatir vers les couches superficielles.

Les noyaux ont quant à eux une forme arrondie et le cytoplasme est abondant en glycogène, ce jusque la surface tissulaire.

L'exfoliation s'opèrera par amas cellulaires (groupes de cellules). (2,5)

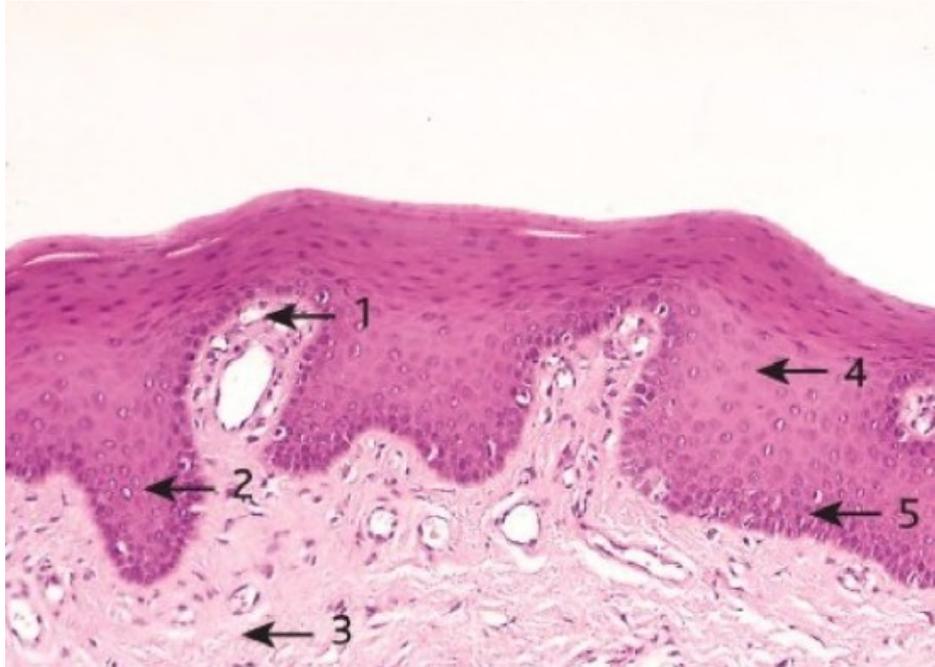


Figure 3: Observation au microscope optique d'une muqueuse non kératinisée (jugale). (2)

1. Papille conjonctive. 2. Crête épithéliale. 3. Chorion. 4. Couche squameuse. 5. Lame et couche basales.

1.1.3.3 Histopathologie pré-cancéreuse

■ Néoplasie intra-épithéliale orale :

Anciennement désignée comme hyperplasie épithéliale atypique ou encore dysplasie, la néoplasie intra-épithéliale regroupe des signes histologiques qui ne trompent pas :

- une **perturbation épithéliale** dans sa structure propre (que l'on peut considérer anarchique), phénomène visible en premier lieu au microscope ;
- des **atypies cytonucléaires**, témoignant de critères malveillants comme des noyaux volumineux et hyperchromatiques (indiquant une (trop) forte activité nucléaire), renfermant en leur sein du contenu anormal et irrégulier dans sa forme (nucléoles multiples d'aspects irréguliers, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique);
- des **mitoses atypiques** présentant une forte dynamique mitotique, générant ce **phénomène d'hyperplasie épithéliale** ;

- des **atteintes de la maturation cellulaire**, pouvant être en rapport avec une dyskératose. Ce trouble d'évolution au niveau de la cellule désigne une kératinisation inaboutie et désordonnée, pouvant être visible dans n'importe quelle couche constituant l'épithélium. Les noyaux de ces cellules pathologiques sont dégénérés et une quantité importante de kératine se retrouve au niveau mitochondrial. Ce type de dysplasie est la résultante d'une agression épithéliale chronique pouvant être liée à des facteurs de risque avérés qui seront détaillés ultérieurement. (2,4)

■ Différents grades :

En terme d'anatomopathologie, le terme de néoplasie intraépithéliale est préféré à celui de dysplasie (OIN en anglais pour « *Oral Intraepithelial Neoplasia* » et selon la terminologie internationale).

Dans la littérature, on retrouve une classification pour la néoplasie intraépithéliale sur trois niveaux d'évolution distincts :

- OIN 1 : faisant référence à une « dysplasie » légère, intéressant uniquement la couche basale et sus-basale ;
- OIN 2 : indiquant une « dysplasie » moyenne, c'est-à-dire pouvant atteindre jusqu'à 2/3 de la hauteur épithéliale ;

Pour ces deux premiers stades d'évolution, on considère que dans de nombreux cas, la néoplasie possède un caractère réversible **si et seulement si** les agents étiologiques se voient supprimés.

- OIN 3 : conférant une « dysplasie » sévère et étant apparentée à un carcinome intra-épithélial ou carcinome *in situ* (CIS). Ici, la lame basale n'est toujours pas franchie mais toute la dimension épithéliale peut être concernée.

A l'heure actuelle, les cliniciens spécialistes s'orientent plutôt à réduire cette taxinomie à deux grades. En effet, la subjectivité de l'observation de la lésion complique le classement d'une lésion selon un grade précis, notamment entre OIN 1 et OIN 2 ou OIN 2 et OIN 3 (CIS).

Aujourd'hui, une nouvelle classification a été proposée :

- **OIN de bas grade** : se rapportant au mieux à un OIN 1, soit les signes les plus discrets et précoces de l'histopathologie pré-cancéreuse. A ce stade, le potentiel malin est estimé à 1% ;

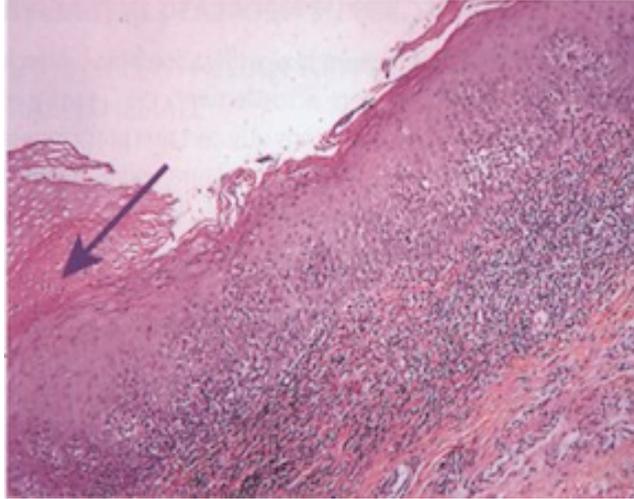


Figure 4: Observation au microscope optique d'une OIN de bas grade. (2)

La flèche indique une hyperkératose corrélée à des atypies cytonucléaires basales et sus-basales débutantes.

- **OIN de haut grade** : englobant les OIN 2 et 3, soit une dysplasie concernant plus que la couche épithéliale sus-basale, avec un potentiel malin évalué à 11%. (2,4,8-10)

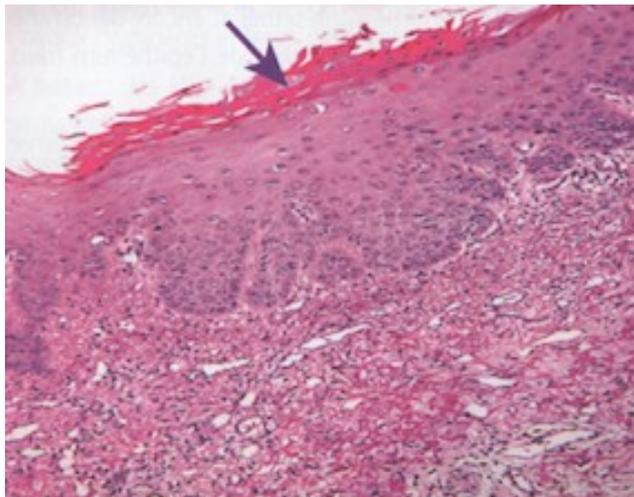


Figure 5: Observation microscopique d'une OIN de haut grade. (2)

La flèche indique toujours une hyperkératose (plus importante) mais on observe également des crêtes épithéliales bourgeonnantes en contre-bas.

Histologiquement, pour parler de néoplasie intra-épithéliale, on doit observer une désorganisation structurale au sein de la trame épithéliale, associée à des atypies cytologiques : on se trouve ici à un stade pré-cancéreux.

Tout en sachant qu'un cancer peut naître à n'importe quel instant ou stade de l'OIN. (2,4,10)

L'OIN est considérée comme la lésion pré-cancéreuse par excellence.
Le CIS est plutôt défini comme le stade le plus précoce d'une néoplasie cancéreuse, bien qu'il soit encore non invasif.

1.1.4 Caractéristiques tumorales

Le terme « tumeur » qui vient du latin « *tumere* » indiquant « enfler », ne désigne pas nécessairement un cancer. C'est une néoformation pathologique d'origine histologique, que l'on distingue d'un processus inflammatoire. (2,4)

1.1.4.1 Tumeur bénigne

Aux limites nettes et de croissance lente, cette néoplasie refoule et comprime les tissus avoisinants sans les infiltrer, ni les altérer. Classiquement, elle est encapsulée (expliquant pourquoi sa limite est nette) et présente une différenciation cellulaire identique ou semblable au tissu qui l'accueille. Les entités cellulaires la décrivant sont donc régulières.

Son exérèse totale induit de fortes chances de guérison, même si la récurrence peut exister : si c'est le cas, c'est que l'ablation a été incomplète ou que la tumeur a un risque plus ou moins important de dégénérescence maligne (ceci dépendra de son caractère agressif selon sa forme clinique).

Le traitement chirurgical est donc de très bon pronostic, tout comme certains protocoles de radiothérapie. (9–11)

1.1.4.2 Etat pré-cancéreux

C'est un stade transitoire, pouvant aboutir à une tumeur maligne. Il fait état de cellules pré-cancéreuses, anormales par définition, présentant un risque d'évolution vers un stade cancéreux s'il est non traité (par l'absence de traitement et la poursuite de l'exposition à un ou plusieurs facteurs de risque).

Parmi toutes les cellules concernées, il peut s'opérer de subtiles modifications au sein d'un lot cellulaire pouvant régresser spontanément.

En revanche, d'autres cellules ont la capacité de transmettre leurs modifications cellulaires (issues de mutations génétiques) à d'autres, devenant à leur tour progressivement aberrantes jusqu'à devenir (pré-)cancéreuses selon un facteur temps inconstant.

Ces stades pré-cancéreux sont susceptibles d'évoluer l'un vers l'autre.

◆ **Hyperplasie :**

Conférant une **augmentation inhabituelle du nombre de cellules**, certaines sont considérées comme pré-cancéreuses, mais la majorité ne le sont pas.

◆ **Atypie :**

Lors de leur visualisation microscopique, elles semblent subtilement anormales. Visuellement, elles s'apparentent régulièrement aux modifications déclenchées par la guérison et l'**inflammation cicatricielle** plutôt qu'à une évolution pré-cancéreuse.

Une fois que le procédé inflammatoire associé à la guérison se termine, les cellules retrouvent leur aspect physiologique de départ.

◆ **Métaplasie :**

C'est en fait un phénomène adaptatif, les cellules sont parfaitement saines à l'observation microscopique mais sont présentes au sein d'un tissu inhabituel. Elle fait état d'une adaptation du tissu en question face à une agression répétée : c'est en fait un **phénomène de protection**.

Une métaplasie n'est, par définition, pas un état pré-cancéreux mais peut y faire penser.

◆ **Dysplasie :**

Les cellules ne se développent pas normalement, ont une apparence anormale et ne sont pas organisées comme des cellules respectant un terrain physiologique. La dysplasie réfère souvent à un **état dit pré-cancéreux**.

Ce terme est encore très souvent utilisé mais devrait être remplacé par celui de **néoplasie intraépithéliale orale** (OIN en anglais). (2,11,12)

1.1.4.3 Tumeur maligne

La masse tumorale est le résultat d'une évolution cellulaire anarchique et agressive à croissance brutale. Parce qu'elle n'est pas encapsulée, sa délimitation est floue et lui confère un caractère envahissant voire même destructeur vis-à-vis des structures avoisinantes. Son agressivité et l'aberrance de ses cellules lui permettent de récidiver même *a posteriori* d'une exérèse présumée entière.

Le stade de cancer est ici atteint ; l'enjeu est primordial car le néoplasme malin peut donner suite à des métastases (cancer secondaire évoluant à distance du lieu de développement du cancer primitif).

A ce moment, il peut être intéressant de savoir le **degré de différenciation cellulaire** de la néoplasie qui peut être :

- identique au cancer initial, soit une néoplasie **bien différenciée** ;
- un tissu néoformé ne rappelant pas vraiment la tumeur primitive, soit un cancer secondaire **peu différencié** ;
- complètement distinct de la néoplasie initiale, soit un cancer **indifférencié voire anaplasique** (degré final de l'indifférenciation).

A ce propos, l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) a développé de multiples classifications en terme de cancérologie dont une pour classer une tumeur selon son degré de différenciation cellulaire.

| | |
|------------------|--|
| <u>GX</u> | Grade de différenciation ne peut être mis en évidence. |
| <u>G1</u> | (Très) bien différenciée. |
| <u>G2</u> | Modérément différenciée. |
| <u>G3</u> | Peu ou faiblement différenciée. |
| <u>G4</u> | Indifférenciée ou anaplasique. |

Tableau 1: Différents grades de différenciation histologique d'une tumeur. (13)

La différenciation cancéreuse à distance est un élément majeur car elle a une conséquence sur le pronostic lésionnel.

Lorsque l'on se dirige vers une néoplasie indifférenciée, le potentiel agressif de la tumeur augmente, engendrant davantage de risque de dissémination métastatique.

Le traitement se complexifie et se voit alors adapté en fonction, le pronostic devenant défavorable le plus souvent.

Les grades histologiques bien différencié et modérément différencié confèrent globalement un meilleur pronostic que les variétés peu ou indifférenciées.

| <u>Tumeur bénigne</u> | <u>Tumeur maligne</u> |
|---|--|
| - Bien limitée. | - Mal limitée. |
| - Encapsulée. | - Non encapsulée. |
| - Histologiquement semblable au tissu d'origine. | - Faiblement différenciée voire indifférenciée du tissu d'origine. |
| - Cellules régulières. | - Cellules irrégulières ou aberrantes. |
| - Croissance lente. | - Croissance brutale. |
| - Refoulement sans destruction des tissus avoisinants. | - Envahissement voire destruction des tissus environnants. |
| - Pas ou peu de récurrence locale après exérèse complète. | - Récurrence davantage probable malgré une exérèse complète. |
| - Pas de métastase associée. | - Métastase(s) possible(s). |

Tableau 2: Comparatif des caractéristiques entre tumeurs bénigne et maligne. (5,14)

Histologiquement, on discerne les cancers à point de départ épithélial (appelés carcinomes) et ceux d'origine conjonctive (sarcomes). (2,11,14)

1.1.4.4 Variantes histologiques tumorales orales

Près de **95% des néoplasies malignes** sont à **point de départ épithélial**. Elles concernent la vaste famille des **carcinomes**.

Si on prend en compte toutes les tumeurs malignes de la cavité orale, on distingue :

- **90%** d'entre elles qui sont attribuées au **carcinome épidermoïde** des muqueuses orales et des glandes salivaires accessoires (comme le carcinome adénoïde kystique, le carcinome muco-épidermoïde, qui ne sont pas développées dans ce travail) ;
- 5 % d'adénocarcinomes, évoluant depuis un épithélium de glande salivaire accessoire (adénocarcinome polymorphe...)

Les 5% restants sont imputables à des tumeurs malignes d'origine tissulaire conjonctive (lymphomes (4%), sarcomes, mélanomes). (2,4,15)

1.1.5 Classification TNM

Initialement développée par Pierre Denoix entre 1943 et 1952, elle est aujourd'hui mondialement reconnue comme la classification de référence pour les cancers en ayant été adoptée par l'AJCC.

Elle est basée sur l'évaluation de l'étendue anatomique de l'**expansion tumorale** (**T** pour « *tumor* »), **adénopathique** (**N** pour « *nodal* ») et **métastatique**, à distance (**M** pour « *distant metastasis* »).

Elle nous renseigne sur le degré de malignité, le degré d'évolution de la néoplasie et est ainsi fondamentale pour déterminer la stratégie thérapeutique, mais aussi pour nous renseigner sur le pronostic.

Elle est complétée à l'aide de la classification par stades cancéreux, développée plus en détails par la suite. (13)

| Tumeur primitive (T) | Noeud lymphatique anatomique correspondant (N) | Métastases à distance (M) |
|--|--|--|
| <u>T_x</u> : la présence de tumeur ne peut pas être mise en évidence. | <u>N_x</u> : la présence d'adénopathie ne peut être mise en évidence. | <u>M_x</u> : la présence de métastase(s) ne peut être mise en évidence. |
| <u>T₀</u> : pas de mise en évidence d'une tumeur primitive. | <u>N₀</u> : absence d'adénopathie. | <u>M₀</u> : pas de métastase à distance. |
| <u>T_{is}</u> : carcinome <i>in situ</i> . | | |
| <u>T₁</u> : T < 2cm dans sa plus grande dimension. | <u>N₁</u> : adénopathie unique et homolatérale à la lésion < 3 cm dans sa plus grande dimension. | <u>M₁</u> : mise en évidence d'une ou plusieurs métastase(s). |
| <u>T₂</u> : 2 < T ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension. | <u>N₂</u> : 3 < adénopathie ≤ 6 cm. | |
| <u>T₃</u> : T > 4 cm dans sa plus grande dimension. | <u>N_{2a}</u> : adénopathie unique et homolatérale à la lésion. | |
| <u>T_{4a} (lèvres)</u> : T envahit au travers de l'os cortical, nerf alvéolaire inférieur, plancher de bouche ou téguments de la face (nez ou menton). | <u>N_{2b}</u> : adénopathies multiples et homolatérales à la lésion. | |
| | <u>N_{2c}</u> : adénopathies multiples bilatérales, voire controlatérales. | |
| <u>T_{4a} (cavité orale)</u> : T envahit les structures anatomiques adjacentes comme la corticale osseuse (maxillaire ou mandibulaire), les muscles profonds (extrinsèques) de la langue (génio-glosse, hyo-glosse, palato-glosse, sphéno-glosse), le sinus maxillaire ou les téguments de la face. | <u>N₃</u> : adénopathie > 6 cm. | |
| | <u>N_{3a}</u> : adénopathie unique et homolatérale. | |
| | <u>N_{3b}</u> : adénopathies multiples et unilatérales. | |
| | <u>N_{3c}</u> : adénopathies multiples bilatérales voire controlatérales. | |
| <u>T_{4b}</u> : T locale très avancée, infiltrant l'espace masticateur (muscles masticateurs), les lames ptérygoïdes ou la base du crâne et/ou enfermant l'artère carotide interne. | | |

Tableau 3: Classification TNM pour le cancer des VADS. (13)

1.1.6 Stades de cancérisation

Tout comme la classification TNM, cette taxinomie fait aussi référence mondialement par l'intermédiaire de l'AJCC et selon sa 7ème édition établie en 2010 (et faisant office de référence jusqu'au 31 décembre 2017). (13,16)

Elle nous aide à établir un diagnostic en précisant le stade d'évolution, permettant de programmer une stratégie thérapeutique ciblée et adaptée, pour pouvoir évaluer un pronostic.

| | | | |
|-------------------------|--------------------|--------------------|----|
| <u>Stade 0</u> | T0/Tis | N0 | M0 |
| <u>Stade I</u> | T1 | N0 | M0 |
| <u>Stade II</u> | T2 | N0 | M0 |
| <u>Stade III</u> | T3 | N0 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| <u>Stade IVa</u> | T4a | N0 | M0 |
| | T4a | N1 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4a | N2 | M0 |
| <u>Stade IVb</u> | T quel qu'il soit. | N3 | M0 |
| | T4b | N quel qu'il soit. | M0 |
| <u>Stade IVc</u> | T quel qu'il soit. | N quel qu'il soit. | M1 |

Tableau 4: Stadification des cancers des VADS. (13)

1.1.7 Localisations anatomiques des lésions

Une néoplasie peut se développer au dépend de multiples sites anatomiques de la cavité orale comme :

- les commissures inter-maxillaires ;
- les commissures labiales ;
- les gencives maxillaire et mandibulaire ;
- la langue mobile (comportant la pointe linguale et ses faces ventrale, dorsale et latérales) ;

- les lèvres supérieure et inférieure (incluant le philtrum, la partie cutanée extérieure, ainsi que la surface muqueuse intérieure) ;
- les muqueuses buccales (jugales par exemple) ;
- les palais dur et mou (voile du palais) ;
- le plancher de bouche (antérieur et latéral) ;
- les tonsilles palatines (amygdales) ;
- les trigones rétro-molaires. (2,4,13)

Elles peuvent également siéger au niveau des glandes salivaires accessoires, qui ne sont pas détaillées dans ce travail.

1.2 Epidémiologie des cancers langue-bouche-pharynx (LBP)

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) englobent les cancers de lèvre, bouche (cavité orale), pharynx (cancers LBP) et du larynx.

1.2.1 Mondialement

L'incidence des cancers de la cavité orale figure parmi les cancers les plus fréquents, chez l'homme particulièrement, moins chez la femme, mondialement parlant.

Géographiquement, la forte incidence (relevée en 2007) de ces cancers est retrouvée aux Etats-Unis, en Inde, Hongrie, Afrique du Sud, France, Brésil, Slovaquie et Portugal.

En revenant plus tôt dans notre millénaire, sur les 14 cancers les plus répandus mondialement en 2000, la prévalence du cancer de la cavité orale est 9ème avec 451 cas masculins et 256 féminins, contre 3 860 cas de cancer du sein chez la femme ou encore 1 245 hommes atteints d'un cancer colo-rectal contre 1 133 femmes ; ses données étant exprimées en milliers de personnes atteintes d'un cancer, diagnostiqué dans les cinq ans.

En revanche, c'est le 10^{ème} cancer en termes d'incidence et de mortalité. (17)

Plus récemment, l'incidence globale dans le monde des cancers LBP en 2012 s'élève à 529 500 nouveaux cas, correspondant à 3.8% de la totalité des cancers recensés. De plus, il a été estimé une augmentation de cette incidence de 62% d'ici 2035, pour passer à 856 000 nouveaux cas, tout ceci étant dû aux changements démographiques en cours. (18)

Les estimations mondiales pour 2012, tous sexes confondus, indiquent une incidence de près de 530 000 nouveaux cas de cancers LBP dont un peu plus de 300 000 imputés uniquement aux cancers oraux et des lèvres.

En ce qui concerne la mortalité, les calculs affichent près de 293 000 décès par cancers LBP, comprenant un peu moins de 146 000 décès liés aux cancers oraux et des lèvres. (18,19)

L'incidence du cancer oral varie de un à dix cas pour 100 000 habitants dans la majorité des pays. Sa prévalence est relativement plus élevée chez les hommes, les personnes âgées et les personnes peu instruites et à revenus limités.

Le tabac et l'alcool en sont la cause principale avec plus de 85%. Les cancers des VADS viro-induits par HPV sont quant à eux, selon les plus récentes estimations, à l'origine de 5% d'entre eux. (20,21)

1.2.2 Sur le territoire français

1.2.2.1 Données globales

La majorité des données sont exprimées pour la France métropolitaine, sauf indication contraire.

● Incidence

En 2015, une estimation de 11 610 nouveaux cas a été retenue (3 600 femmes contre 8 010 hommes). La tendance est stable pour les patients masculins (8 033 cas en 2012). En revanche, elle est en hausse pour les patients féminins (3 283 cas en 2012).

Il y a d'ailleurs une augmentation de l'incidence chez les femmes durant la période de 2005 à 2012 estimée à 1.1%, contre une baisse de cette incidence de 5.3% chez les hommes, sur cette même période.

● **Prévalence**

Pour 2008, la prévalence partielle sur un intervalle de 5 ans (soit de 2003 à 2008), s'élevait à près de 35 000 personnes dont 74.4% de patients masculins.

En terme de prévalence totale, on se situe à hauteur de 200 000 personnes avec un pourcentage de cas chez les hommes légèrement inférieur à 84%.

● **Survie nette**

A l'année 2010, la survie à 5 ans suite à un cancer des VADS (donc sur la période de 2005 à 2010) est de 37% tous sexes confondus (34% chez l'homme, 49% chez la femme).

En revanche pour une survie à 10 ans consécutive à un cancer des VADS (entre les années 1989 et 2010), les pourcentages chutent assez nettement pour n'afficher que 21% (17% pour les hommes, 36% pour les femmes).

● **Mortalité**

L'estimation est de l'ordre de 3 027 décès pour 2015 (2 271 hommes et 756 femmes) avec une diminution de ce taux de mortalité de 2005 à 2012 de :

- 2.2% par an en moyenne, chez la femme ;
- 6.5% par an en moyenne, chez l'homme. (19)

1.2.2.2 Incidence et mortalité selon le sexe

■ Chez l'homme

Ces variables statistiques sont en forte diminution depuis 1980 ; ceci étant principalement lié à la baisse de la consommation éthylo-tabagique. Cette tendance est en constante baisse et est même accentuée depuis 2005.

De 2005 à 2012, le taux incidence standardisé sur la population mondiale (TSM de l'incidence) a été réduit de 23.6 à 16.1 pour 100 000 personnes-années (hommes, PA (H)) (1 personne-année équivaut au suivi d'une personne sans pathologie pendant un an), correspondant à une baisse en moyenne par an de 5.3%, évoquée précédemment.

Pour ce qui est de la mortalité sur cette même période 2005-2012, son taux est passé de 7.5 à 4.7%.

Les cancers LBP représentent 3.8% des cancers incidents pour 2.7% de taux mortalité de la totalité des cancers recensés.

■ **Chez la femme**

On observe une tendance inverse, l'incidence est en augmentation depuis 1980 car les consommations tabagique et éthylique sont en hausse. En revanche, la mortalité indique une baisse depuis les années 2000.

Entre 2005 et 2012, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale montre un passage de 5.2 à 5.6 pour 100 000 personnes-années (femmes, PA (F)).

Le taux de mortalité en revanche passe de 1.2 à 1 pour 100 000 PA (F).

Les cancers LBP s'élèvent à 2.1% des cancers incidents pour un taux de mortalité de 1.2% de la totalité des cancers recensés. (19)

1.2.2.3 **Âges médians du diagnostic et du décès**

Il faut savoir que la survenue de ces cancers est tardive avec quasiment 9 nouveaux cas sur 10 diagnostiqués après 50 ans pour les deux sexes.

Pour l'année 2012, l'âge médian est calculé à 61 ans chez l'homme et 63 ans chez la femme.

L'âge de décès est évalué à 63 ans pour les patients masculins et 68 ans pour les patients féminins. (19)

1.2.2.4 **Variations géographiques**

Globalement, quand on regarde les valeurs statistiques de l'incidence et de la mortalité dans les divers département de France, on constate un **gradient nord-sud** avec des taux plus importants dans les départements septentrionaux que méridionaux.

Les valeurs sont plus évocatrices quand on regarde la répartition des cas dans la population masculine.

◆ **Incidence**

L'estimation des taux d'incidence départementaux standardisés sur la population mondiale de 2008 à 2010 oscillent entre 12.3 pour l'Aveyron et 38.1 pour 100 000 PA (H) dans le Pas-de-Calais, chez l'homme.

En parallèle, ils varient de 3 en Mayenne à 7.3 pour 100 000 PA (F) en Territoire de Belfort, chez la femme.

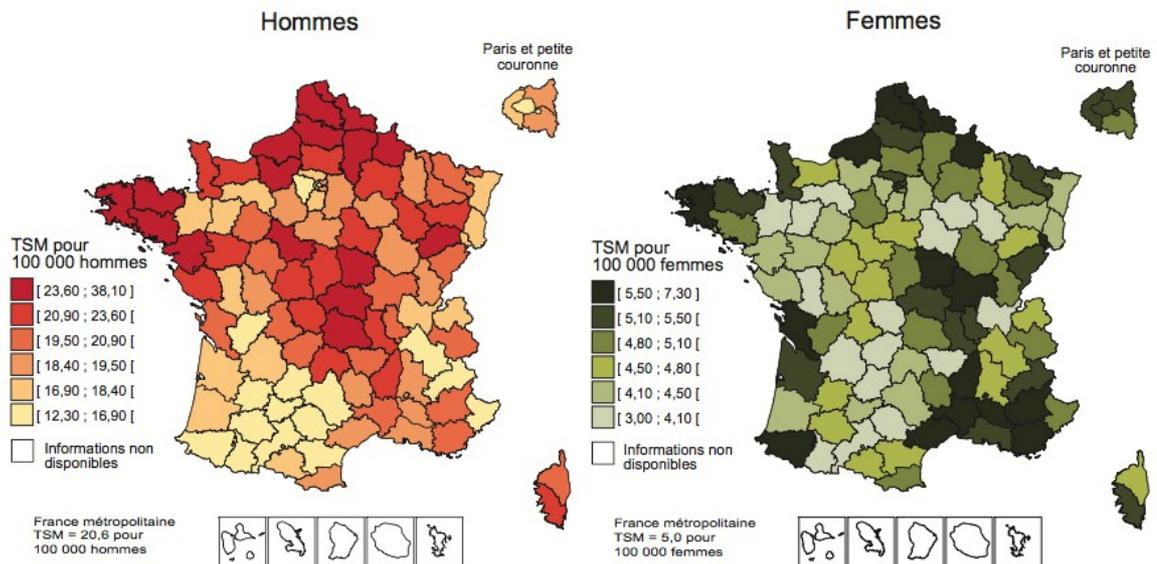


Figure 6: Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale par cancers LBP, au niveau départemental (2008-2010). (19)

◆ Mortalité

Sur une période s'étalant de 2011 à 2013, les taux de mortalité départementaux standardisés sur la population mondiale des cancers LBP sont compris entre 2.9 dans les Hautes-Alpes et 12.2 pour 100 000 PA (H) dans le Pas-de-Calais, chez l'homme.

Ses valeurs sont plus faibles chez la femme avec un taux compris entre 0.2 en Martinique et 2.3 pour 100 000 PA (F) en Ariège. (19)

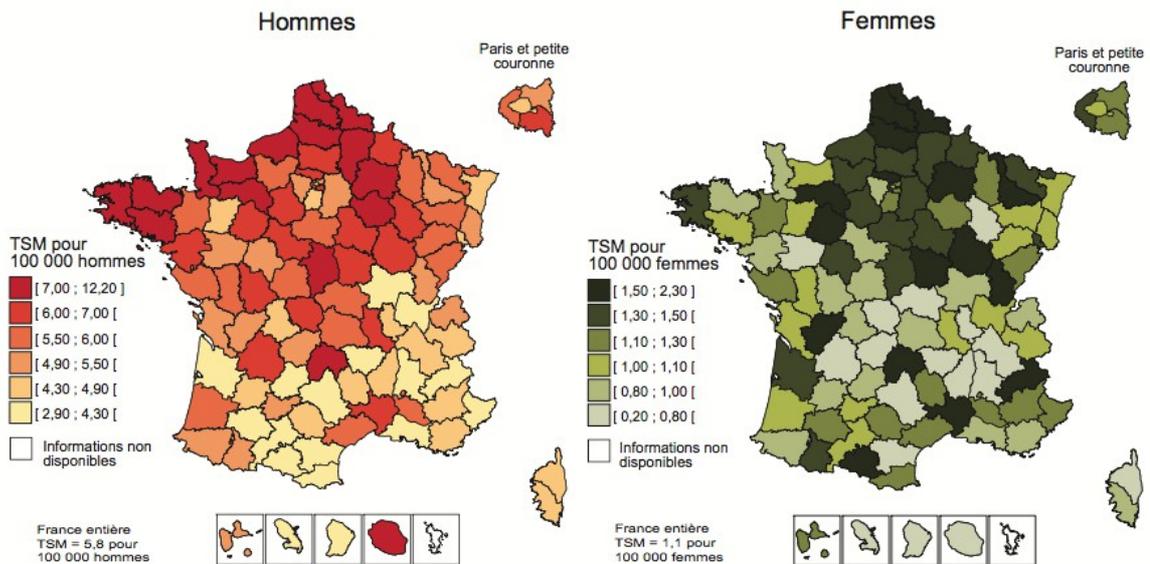


Figure 7: Taux de mortalité standardisés sur la population mondiale par cancers LBP, au niveau départemental (2009-2011). (19)

1.2.2.5 Localisations anatomiques

Tous cancers des VADS confondus, on retrouve plusieurs localisations anatomiques pour ces néoplasies :

- cavité buccale : 30% (avec 50% d'entre elles concernant la langue et le région pelvi-linguale) ;
- oropharynx : 20% ;
- hypopharynx : 20% ;
- larynx : 20% ;
- glandes salivaires, cavum, sinus et fosses nasales : 10%.

1.2.2.6 Stade d'évolution lors du diagnostic

Le diagnostic dans les cancers des VADS reste tardif. Environ 65 à 70% de ceux-ci sont diagnostiqués à un stade III voire IV (stades (très) avancés).

1.2.2.7 Pronostic et survie

Les cancers des VADS et donc le carcinome épidermoïde oral, restent en règle générale un cancer de pronostic intermédiaire à mauvais, variant de 20 à 50% de survie à 5 ans en moyenne.

Ceci est principalement dû à un diagnostic tardif, faisant suite à une consultation retardée du patient, fortement influencée par un éthyisme chronique (la plupart du temps) ou par une méconnaissance du sujet et des symptômes, notamment vis-à-vis d'un facteur de risque peu connu impliquant le papillomavirus humain (ou *Human Papilloma Virus*, HPV).

Le pronostic serait largement amélioré en cas de prise en charge précoce, alertée par les symptômes les plus débutants. On peut aussi ajouter à cela qu'en règle générale, les populations générale et à risque(s) ne sont pas sensibilisées à tous ces éléments.

La qualité de vie du patient traité et son taux de survie sont donc directement corrélés au stade d'évolution cancéreuse lors du diagnostic.

La précocité du diagnostic impliquerait une augmentation des chances du patient, améliorant ainsi son pronostic. (2,4,17,22,23)

D'où l'intérêt d'une campagne de sensibilisation concernant les facteurs de risque liés à ces cancers oraux !

2 Etude des facteurs de risque incriminants

2.1 Facteurs de risque avérés

Un facteur de risque avéré représente tout élément qui augmente significativement le risque de développer une maladie comme le cancer. Par exemple, le tabagisme est un facteur de risque avéré pour de nombreux cancers. (24,25)

2.1.1 Tabac

Il n'est plus à prouver l'intime relation entre tabagisme et prévalence des cancers des VADS en France, même indépendamment du type ou mode de consommation. Son rôle carcinogène est établi depuis de longues années et ce type d'intoxication est par ailleurs un facteur de risque retrouvé chez 80 à 90% des patients souffrants d'un cancer des VADS.

Quand on parle de tabac, tous les modes de consommation sont à prendre en compte : cigarette, cigar, bidi, narghilé, tabac à priser, tabac à chiquer, pipe, etc...



Figure 8: Photographie d'une préparation de tabac à chiquer placée en fond de vestibule mandibulaire antérieur gauche. (2)

Il reste le facteur de risque principal des cancers des VADS, tout en sachant que ce risque augmente proportionnellement à la quantité consommée, mais aussi à l'ancienneté de la tabacomanie. La limite critique est établie à 20 paquets/année (unité de mesure désignant une consommation d'un paquet par jour pendant 20 ans ou de deux paquets par jour pendant 10 ans par exemple).

Sa composition se constitue de multiples substances et est chimiquement (très) élaborée. Malgré tout, uniquement quelques substances sont véritablement actives des points de vue pharmacologique et toxicologique. Parmi ces substances ayant des doses actives, on retrouve des composés cancérigènes :

- **la nicotine** : un alcaloïde toxique créant la dépendance tabagique, mais n'étant pas considérée comme cancérigène en temps que tel. Plutôt génératrice d'une activité anti-apoptotique et inhibant l'action des médicaments anti-tumorales ;
- **les irritants** : comme les aldéhydes (famille de composés organiques), les phénols (dérivés alcooliques), l'acroléine (aldéhyde toxique mutagène par inhalation et ingestion, retrouvé même dans un ancien gaz de combat, la papite), entre autres... ;
- **les goudrons** : renfermant deux familles de puissants carcinogènes, les nitrosamines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (avec le benzopyrène, produit de combustion incomplète) ;
- **l'acétaldéhyde** : composé organique toxique et suspecté cancérigène. Il représente le métabolite majeur de l'éthanol, expliquant l'effet synergique entre tabagisme et éthyliisme. (2,24–26)

2.1.2 Alcool

L'alcool est clairement un facteur de risque établi dans les cancers des VADS, mais aussi pour les cancers du foie, du pancréas, de l'oesophage, du sein et du côlon-rectum.

Tout comme le tabac, l'alcool présente des métabolites néfastes, le rendant agressif au contact des tissus qu'il croise. On répertorie :

- **l'éthanol** : qui irrite les muqueuses rencontrées ;
- **l'acétaldéhyde** : un agent génotoxique qui est le métabolite majeur dans le métabolisme éthylique. Il entraîne des mutations nucléaires au sein des cellules et active la libération de radicaux libres lors de l'activation de cette cascade métabolique ;
- certains types d'alcools, car ils renferment des **nitrosamines** (bière), entre autres ;
- son **rôle de solvant**, notamment aux substances toxiques du tabac, facilitant leur absorption tissulaire ;

- par des mécanismes indirects, l'éthanol va engendrer des **déficits nutritionnels**, notamment par **déshydratation**, laissant place à des **hypovitaminoses** ;
- une **perturbation du système enzymatique du cytochrome p450**, dépolluant majeur de l'organisme. Le rôle de ce cytochrome est primordial car il métabolise les xénobiotiques, pollutions, drogues, médicaments, etc... (2,24,25,27)

On comprend alors aisément que l'**intoxication mixte éthylo-tabagique** a un **effet synergique** puisque l'acétaldéhyde, retrouvé à la fois dans le tabac et l'alcool se retrouve absorbé au niveau des tissus à l'aide du rôle de solvant de l'éthanol ! On se retrouve alors avec une consommation d'autant plus néfaste pour les tissus en contact avec ces substances délétères.

La consommation mixte tabac - alcool augmente d'autant plus le risque de développer un cancer des VADS !

Beaucoup plus qu'avec une consommation unique de tabac ou d'alcool.

2.1.3 Feuille de bétel et noix d'arec

La noix d'arec est le fruit issu du palmier homonyme, la graine de ce fruit est récoltée et consommée après transformation en une chique. La préparation peut aussi être destinée à être mâchée avec des feuilles de bétel.



Figure 9: Photographie de quelques noix d'arec et feuilles de bétel. (2)

La chique de bétel se compose généralement de feuilles de bétel (issues de la vigne de bétel), de noix d'arec (issue du palmier d'arec) et de chaux écaillée (principalement de l'hydroxyde de calcium), auxquelles le tabac peut être ajouté (mais pas toujours). D'autres ingrédients et arômes peuvent être additionnés selon les préférences et pratiques locales.

La chique de bétel et la mastication de noix d'arec sont largement pratiquées dans de nombreuses régions d'Asie et dans les communautés de migrants asiatiques réparties dans le monde.

En plus de créer une fibrose sous-muqueuse lors de sa consommation répétée (positionnée en fond de vestibule labial ou jugal inférieur), elle présente un risque de développement néoplasique supérieur si elle est consommée en même temps que du tabac ou mélangé à celui-ci, ou même sans être mélangée à du tabac.

Cette fibrose sous-muqueuse est en fait une condition pré-cancéreuse générée par la consommation de cette noix d'arec, pouvant donc évoluer vers une tumeur maligne : un cancer oral, pharyngé ou oesophagien. (24,25,28)

2.1.4 Radiations ionisantes et ultraviolets

Les ultraviolets (par photocarcinogénèse), ainsi que les rayonnements ionisants ont la capacité de faire développer directement des cancers.

Les cancers de la lèvre sont, quant à eux, liés à une exposition répétée et fréquente aux ultraviolets (UV). Ils concernent principalement les travailleurs en plein air à longue exposition solaire (agriculteurs, pêcheurs, saisonniers...) Ces personnes sont donc plus à même de développer un carcinome épidermoïde de lèvre, d'autant plus dans certaines régions du globe fortement exposées à des rayonnements solaires puissants (Australie par exemple). (24,25,29)

2.1.5 HPV

Le virus du papillome humain ou papillomavirus humain (HPV) a longtemps été un facteur de risque suspect et controversé, mais son implication étiologique dans le développement de certains cancers oraux est maintenant scientifiquement démontrée. (30)

Le papillomavirus humain représente un groupe de virus extrêmement courants dans le monde. Il existe plus d'une centaine de types de HPV (près de 200 génotypes).

Parmi eux, au moins 13 sont classifiés cancérigènes, ceux-ci sont désignés comme HPV à haut risque (HR - HPV, pour « *High Risk - Human Papilloma-Virus* ») et sont à distinguer des HPV de faible risque (LR - HPV, pour « *Low Risk - Human Papilloma-Virus* »).

Un virus de type HPV se transmet généralement par contact sexuel intime ou contact cutané (peau sur peau) au niveau de la région génitale et lors de relations sexuelles oro-génitales. La plupart des personnes sont contaminées à un stade assez précoce de leur activité sexuelle.

Le cancer du col utérin est causé par une infection transmise par voie sexuelle et générée par certains types de HPV. Deux types de HPV (16 et 18) sont à l'origine de 70% des cancers et des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus.

Ces virus peuvent donc infecter les parties génitales des femmes, mais aussi des hommes ; comme le col de l'utérus, la vulve, le vagin, l'anus et le pénis, de même que certaines parties de la cavité orale et de l'oropharynx. (31,32)

En plus de tous ces facteurs de risque et des deux traditionnels facteurs connus que sont la consommation de tabac et/ou d'alcool, développant la majorité des cancers des VADS, la famille HPV est maintenant reconnue comme étant un des principaux facteur étiologique menant vers ce type de cancer. (33,34)

Il a été récemment mis en évidence que les cancers de cavité orale et oropharyngés, comme ceux des amygdales, du voile du palais ou de la base de la langue se caractérisent par une forte association avec une infection par un virus HPV. (35)

Les facteurs de risque significatifs dans l'infection orale par HPV incluent :

- un nombre croissant de récentes pratiques de sexe oral ;
- des baisers bouche ouverte ;
- tout partenaire sexuel de 18 ans ou moins au moment du premier rapport intime oral ;
- un usage de cannabis ;
- une consommation actuelle de tabac, ainsi que des antécédents à une infection par HPV du col de l'utérus.

La prévalence de l'infection orale par HPV augmente selon une tendance proportionnelle, fonction d'un nombre croissant de partenaires sexuels. Par exemple, il a été constaté que :

- 2% des individus qui ont un partenaire sexuel unique déclarent une atteinte par HPV oral ;
- 20% des individus qui ont eu 21 partenaires sexuels ou plus, contractent une infection par HPV oral. (34,36)

Les virus de cette famille, épithéliotropes, ont une croissance préférentielle au sein des cellules basales des tissus épithéliaux et sont répertoriés suivant leur rôle dans le développement cancéreux, selon deux risques :

- HPV de bas risque ou *Low Risk - Human Papilloma-Virus* (LR-HPV) ;
- HPV de haut risque ou *High Risk - Human Papilloma-Virus* (HR-HPV). (2,30)

2.1.5.1 LR-HPV

Une infection par un HPV de faible risque (LR-HPV) n'entraîne pas de modifications précancéreuses et n'accroît pas le risque de cancer. Les LR-HPV peuvent, par contre, être la cause de verrues génitales. Les HPV-6 et 11, à faibles risques, sont responsables de condylomes et de 90 % des verrues génitales.

Les HPV-11 et 13 peuvent aussi être à l'origine de la papillomatose respiratoire récurrente (tumeur progressant à l'intérieur du larynx, des cordes vocales ou des voies respiratoires). Il s'agit d'une affection peu courante pouvant atteindre les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. (2,31)

2.1.5.2 HR-HPV

Il est appelé HPV de haut risque, avec les principaux virus concernés étant les : HPV-16, 18, 31 et 33.

Le sous-type HPV-16 est le plus fréquemment rencontré, suivi du sous-type HPV-18. (2)

En 2012, l'Agence Internationale de Recherche du Cancer (IARC) a déclaré qu'il y avait suffisamment de preuves pour lier le sous type **HPV-16** comme **facteur de risque établi des cancers oraux**. (30,37)



Figure 10: Carcinome épidermoïde pelvi-lingual gauche, viro-induit par HPV-16 chez un patient de 29 ans. (2)

2.2 Facteurs de risque associés

Un facteur de risque associé est considéré de la sorte car il a été mis en évidence un niveau de preuve probable (non établi) d'augmentation du risque de développement de cancer.

Si on le retrouve présent avec un facteur de risque avéré, la probabilité sera d'autant plus défavorable.

En revanche, à eux seuls, ils ne peuvent induire directement un cancer.

2.2.1 Hygiène bucco-dentaire et santé bucco-dentaire

A défaut d'être classifié comme facteur de risque avéré, il a été constaté dans le peu d'études en rapport avec le sujet que 80% des malades ayant développé un carcinome épidermoïde oral ont une hygiène bucco-dentaire insuffisante, surtout chez les patients éthylo-dépendants.

Un défaut d'hygiène bucco-dentaire est également un facteur déclenchant dans la chronicisation inflammatoire, pouvant se convertir en une lésion pré-cancéreuse des VADS.

2.2.2 Septicité orale

Le manque d'attention accordé à l'hygiène orale chez ces patients va, irrémédiablement, s'accompagner d'une modification de la flore bactérienne, induisant une septicité orale.

L'environnement bactérien défavorable va même prendre part dans le métabolisme de l'éthanol, en favorisant sa transformation en acétaldéhyde, amplifiant le dosage de ce composé organique carcinogène.

Par ailleurs, une septicité orale va affaiblir le potentiel immunitaire. La réponse des défenses immunitaires sera plus faible, rendant les muqueuses plus vulnérables à une transformation lésionnelle.

2.2.3 Inflammation(s) chronique(s)

Plusieurs étiologies peuvent créer cet environnement inflammatoire et le chroniciser. Parmi elles, les traumatismes et irritations répétés, notamment d'origine prothétique, mais aussi un délabrement ou une fracture coronaire pouvant blesser une muqueuse buccale en regard.

Une prothèse dentaire inadaptée induit indéniablement des lésions muqueuses qui n'ont pas lieu d'être. Sans prise en charge de ce type de lésion, un état chronique va s'installer, lui même étant une éventuelle porte d'entrée vers une évolution néoplasique. La plupart du temps, c'est surtout une inflammation chronique couplée à des facteurs de risque avérés qui va accélérer le processus tumoral.

Ceci étant, aucune étude n'appuie ce type de facteur de risque dit associé. C'est plutôt le recul clinique de multiples praticiens, qui avancent cette hypothèse, d'autant plus si peu de facteurs de risque avérés sont associés au cas clinique.

Cette lésion « pré-cancéreuse », sera donc considérée comme susceptiblement à risque et à surveiller avec la plus grande attention d'un point de vue clinique. (2,4,38)

2.2.4 Alimentation insuffisante et/ou déséquilibrée : facteurs nutritionnels

Le niveau de preuve n'est pas encore pleinement établi, il est classifié comme facteur de risque probable. L'importance d'une alimentation saine et équilibrée, ainsi que des apports nutritionnels recommandés est sous estimée.

Plusieurs études ont montré qu'une alimentation pauvre en fruits et légumes prédispose à un risque plus important de développement des cancers oraux et oro-pharyngés. (24)

Ainsi, il convient de privilégier une nutrition riche en fruits et légumes (notamment les caroténoïdes), anti-oxydants puissants, renforçant notre système immunitaire.

A contrario, il convient d'éviter une consommation abondante d'aliments riches en nitrosamines tels que les viandes et poissons salés, fumés, séchés ; considérés comme cancérigènes surtout en cas de consommation répétée.

En revanche, les carences vitaminiques liées à cette mauvaise alimentation rend vulnérable tout patient dans ce cas de figure. En particulier lors d'avitaminoses A et C. (39–41)

2.2.4.1 Avitaminose A

Le plus grand risque induit par cette avitaminose est de générer une atteinte ophtalmique. Initialement, les symptômes sont :

- une héméralopie (réduction de l'acuité visuelle crépusculaire et nyctalope) ;
- des lésions cornéennes ou conjonctivales réversibles mais induisant une xérophtalmie.

Il faut être prudent car cette xérophtalmie est le dernier stade avant une possible cécité. En effet passé ce moment, les lésions cornéennes deviendront irréversibles.

Il existe des traitements préventifs et curatifs pour palier à cette carence.

2.2.4.2 Avitaminose C

La carence en vitamine C (ou acide L-ascorbique) s'observe en général chez les populations carencées en fruits et légumes et chez les sujets dénutris ou déshydratés. Cette avitaminose C, aussi appelée scorbut, est associée à de multiples symptômes (non-exhaustifs) tels que : asthénie, oedèmes fugaces, arthralgies, **manifestations hémorragiques** (hématomes, purpura...) et **parodontales (gingivites, parodontites...)**, entre autres.

Le non-traitement du scorbut mène dans la très grande majorité des cas vers un décès.

La prévention préconise de varier son alimentation et d'adopter un régime riche en fruits et légumes, alors que le traitement curatif consiste à apporter la posologie nécessaire en vitamine C pour contrebalancer ce manque vitaminique.

2.2.5 Dénutrition liée à l'éthylisme

Cette dénutrition entraîne une déshydratation et dans la majeure partie des cas les avitaminoses qui ont été passées en revue précédemment ; c'est-à-dire les avitaminoses A et C. Ceci est également dû au fait que la majorité des patients concernés ne privilégient pas une alimentation variée et riche en protéines, lipides, laitages, fruits et légumes.

Le rôle de l'alimentation est majeur. Les rétinoïdes et caroténoïdes ont même un impact primordial dans l'arrêt du développement cellulaire de certains cancers. (39–41)

2.3 Facteur de risque ambigu : le cannabis (marijuana)

Le cannabis possède plusieurs synonymes : marijuana, haschich (résine synthétisée par les apex des fleurs de cannabis, associée à du tabac), « herbe » (feuilles de cannabis séchées et mélangées à des extrémités résineuses, consommée pure ou mélangée à du tabac).

Son effet peut s'avérer être plus délétère que le tabac, proportionnellement à sa consommation ; d'autant plus que la fumée de cannabis dégage :

- 6 à 7 fois plus de monoxyde de carbone et de goudrons ;

Mais aussi que la résine cannabique combinée au tabac génère une inhalation :

- de benzène deux fois supérieure ;
- de toluène trois fois supérieure.

La consommation de 3 roulées de cannabis (« joint » dans le langage populaire) est comparable à celle d'un paquet de 20 cigarettes.

D'après des données recueillies en 2005 par l'Office Français des Drogues et Toxicomanies, il a été recensé 1.2 millions de fumeurs. Soit près de 2,3% de la population générale, comprenant 10% d'adolescents français.

Néanmoins et paradoxalement, **aucune association n'a été établie entre une consommation de cannabis seule et le développement d'un cancer des VADS.**

D'autres études sont nécessaires afin d'en évaluer les effets et les liens à moyen et long termes. (2,25,42,43)

2.4 Epidémiologie d'exposition aux facteurs de risque avérés des cancers oraux

2.4.1 Au niveau mondial

2.4.1.1 Tabac

Parmi les facteurs clés déclarés par l'OMS, le tabac est responsable de la mort de la moitié de ses consommateurs. Chaque année, il tue plus de 7 millions de personnes à travers le globe ; parmi eux, plus de 6 millions par tabagisme actif (fumeurs réguliers) et près de 900 000 décès prématurés par tabagisme passif (non fumeurs exposés involontairement à la fumée de tabac). (44)

La durée de cette consommation tabagique s'avère supérieure à 20 ans pour 95% de ses consommateurs. (2)

Le tabagisme sous toutes ses formes est un facteur de risque avéré majeur et fortement impliqué dans les cancers oraux !

2.4.1.2 Alcool

Même si la France a longtemps été à la première place européenne des consommateurs éthyliques (dans les années 1960 entre autres), elle demeure encore aujourd'hui parmi les nations mondiales et européennes les plus consommatrices, dans un contexte où les taux et les modes de consommations semblent être de plus en plus similaires entre pays.

On relève tout de même des particularités culturelles influant sur les modes de consommations au sein de l'Europe avec un modèle nordique et anglo-saxon fait de consommations peu fréquentes mais très importantes d'une part et un modèle latin basé sur une consommation régulière d'autre part. Mais depuis quelques années, les comportements tendent à s'uniformiser, surtout en ce qui concerne la population adolescente.

De 1970 à 2010, la consommation d'alcool a tendance à diminuer en Europe du Sud, alors qu'elle est à la hausse dans les pays scandinaves et anglo-saxons, unifiant ainsi les volumes consommés, en plus d'un rapprochement des modes de consommations ces dernières

décennies. On peut relever deux exemples ; alors que la consommation de vin était quasi-anecdotique dans les années 1970 chez les anglo-saxons, on assiste aujourd'hui à un fort développement de cette consommation. A l'inverse, on remarque que les habitudes des pays latins en terme de consommation régulière tend à diminuer pour les pays d'Europe du Sud (- 46% de consommation entre 1970 et 2010 pour la France). (45)

Tout comme le tabac, de nombreux cancers oraux sont imputables à une consommation chronique en alcool.

Ce risque est même multiplié en cas de consommation mixte éthylo-tabagique.

2.4.1.3 HPV

Depuis peu, de 5 à 20% des cancers oraux et 17 à 70% des cancers de l'oro-pharynx étaient censés être attribuables à l'infection par HPV. (22,30)

Si on cible plus précisément ces estimations mondiales, on retrouve :

- aux Etats-Unis et en Europe du Nord, que 70% des cas de cancer de l'oropharynx sont liés à la famille des HPV (induisant ainsi une hausse du pourcentage des cancers des VADS dans ces régions) ;
- en Europe du Sud, une estimation des données pour le cancer de l'oropharynx à 17%.

Ces variations de données géographiques sont principalement dues aux diverses pratiques sexuelles selon les cultures et les régions, avec certainement un terrain génétique associé. (21)

Epidémiologiquement, les carcinomes épidermoïdes des VADS imputables à un HPV se développent plus fréquemment chez le patient jeune (avant 50 ans), âge éloigné des âges moyen et médian d'un carcinome épidermoïde des VADS, tous facteurs de risque confondus. (30)

De manière plus ciblée et selon un article de 2016 recoupant les plus récentes études en matière d'épidémiologie de l'HPV lié aux cancers des VADS, il a été calculé une prévalence globale de l'infection par HPV oro-pharyngé à 4,5% (3,5% pour HR-HPV), parmi les populations étudiées (Australie, Etats-Unis, Finlande, Japon, Pérou, Suède).

| | HPV | HR-HPV |
|------------|------------|---------------|
| Australie | 2,3 | / |
| Etats-Unis | 6,9 | 1 |
| Finlande | / | 16 |
| Japon | 0,6 | 0,2 |
| Pérou | 6,8 | 2 |
| Suède | 9,3 | 7,2 |

Tableau 5: Prévalence de l'infection orale par HPV et HR-HPV (%). (34)

Ainsi, on constate que les Etats-Unis et deux des pays d'Europe du Nord présentent des taux d'infection orale par HPV supérieurs aux pays d'autres régions du monde, rappelant les valeurs évoquées précédemment. (30,34,46)

Selon les dernières données, on estime l'incidence des cancers des VADS viro-induits par HPV à 45 000 nouveaux cas par an dans le monde. (21)

L'impact des virus de la famille HPV dans les cancers des VADS est méconnu !

Le meilleur moyen de savoir si on est touché par ce virus est d'effectuer un dépistage et de se faire vacciner pour se protéger au mieux de cette infection virale.

La consultation chez le médecin traitant est alors fortement encouragée.

2.4.1.4 Feuille de bétel et noix d'arec

Les cancers oraux sont plus fréquents dans certaines parties du monde où la chique de bétel est mâchée. Parmi les 390 000 cancers oraux et oro-pharyngés - imputés à ce facteur de risque - estimés chaque année dans le monde, 228 000 (58%) se développent en Asie du Sud et du Sud-Est.

Dans certaines zones géographiques en Inde, le cancer oral est même le cancer le plus fréquent. Des preuves frappantes en Chine et à Taiwan indiquent que l'incidence du cancer oral chez les hommes a triplé depuis le début des années 1980, coïncidant avec une forte augmentation depuis le début des années 1970 (et principalement chez les hommes), de la consommation de chique de bétel, qui plus est, sans tabac inclus dans la préparation de la chique dans ces régions du globe.

On compte plusieurs centaines de millions de consommateurs partout dans le monde. (28)

2.4.2 Au niveau national français

2.4.2.1 Tabac

Aujourd'hui, plus d'un quart de la population française de plus de 15 ans déclare fumer quotidiennement, un tiers de cette population indique fumer « de temps en temps ».

Le baromètre santé de 2010 avait indiqué une hausse de la prévalence tabagique par rapport à 2005 (notamment chez les femmes). Celui de 2014 montre une diminution de la consommation de tabac et une prévalence stable à 34% de fumeurs dans notre pays, ces chiffres restant tout de même supérieurs à ceux de la Grande-Bretagne, le Canada ou l'Australie.

Le tabagisme reste élevé chez les hommes (38% de fumeurs en 2014 et, de manière stable, depuis 2005, avec plus de 40% des 20-44 ans). L'écart avec le tabagisme féminin (30% de fumeuses en 2014) se réduit avec le temps.

Le tabagisme quotidien apparaît en légère baisse passant de 29% en 2010 à 28% en 2014. Cette baisse concerne uniquement les femmes qui sont 24% à fumer tous les jours en 2014 contre 26% en 2010. Cette tendance est surtout visible parmi les fumeuses quotidiennes âgées de 20 à 44 ans.

La proportion d'ex-fumeurs est en augmentation par rapport à 2010 : 31% en 2014 contre 29%, 4 ans auparavant. Par contre l'expérimentation du tabac est plus répandue puisqu'elle concerne 80 % des 15-75 ans en 2014 contre 75% en 2010.

La quantité de tabac fumée est également en légère baisse (de 11.9 à 11.3 cigarettes par jour), mais ce n'est pas le cas parmi les fumeurs quotidiens. La consommation quotidienne est comprise entre 5 et 15 cigarettes par jour. (47)

La progression du tabagisme chez les hommes tend à diminuer depuis 1970 (66% en 1950 contre 38% aujourd'hui). A l'inverse, cette tendance est à la hausse chez les femmes (20% dans les années 1960 contre 28% de nos jours). (17,47)

Pour ce qui est du tabagisme chez les jeunes adolescents français, ils présentent la prévalence la plus élevée en Europe avec 30% de consommateurs réguliers. En revanche, de 18 à 75 ans, la proportion des usagers est en baisse considérable en vieillissant, réduction constatée pour les deux sexes mais d'intensité différente.

Un individu qui présente un terrain tabagique a une prévalence de développement d'un cancer oral 50 fois plus élevée que chez le non consommateur ou abstinent. (17)

2.4.2.2 Alcool

C'est la substance psycho-active la plus consommée en France dans la population générale adulte actuelle. En revanche, elle n'a jamais été consommée pour 2,5% de cette population.

L'association consommation éthylique et cancer des VADS (et du foie) est bien établie, le risque est d'autant plus élevé que cette consommation est associée à d'autres facteurs de risque tel que le tabac, mais aussi à des prédispositions génétiques vulnérabilisantes. (17)

Selon une tranche d'âge de 12 à 75 ans, 42.5 millions d'individus ont déjà consommé une substance alcoolisée, mais on relève 9.7 millions de consommateurs réguliers (supérieure à 3 consommations par semaine), ainsi que 6.4 millions d'usagers quotidiens, essentiellement de sexe masculin et associée à l'âge. (48)

En France, selon le Haut Comité de Santé Publique, on recense 5 millions de citoyens en difficulté avec l'alcool dont 2 millions d'éthylodépendants ; constatations confirmées par la médecine de ville avec de nombreux patients considérés comme « profil à risque » de consommation dans certains milieux socio-culturels, notamment chez l'homme.

Dans les années 1960, la consommation a été très largement au dessus de celle des autres pays européens mais c'est aussi à partir de cette période que la consommation éthylique en France (par litre pur par habitant et par an (L/hab/an)) a fortement diminué (pour les individus de plus 20 ans).

On retrouve les volumes consommés suivants :

- 1960 : 27.4 L/hab/an ;
- 1980 : 23 L/hab/an ;
- 1999 : 13.4 L/hab/an ;
- 2008 : 12.3 L/hab/an ;
- 2014 : 10 L/hab/an.

Cette baisse de consommation est quasi-entièrement liée à la réduction de consommation de vin, mais il reste l'alcool le plus fréquemment consommé puisqu'il concerne la presque totalité des consommations quotidiennes. (48)

Les modes de consommation quant à eux, varient avec l'âge. La consommation quotidienne concerne majoritairement les plus de 55 ans et elle est anecdotique chez les moins de 25 ans. En revanche, la consommation hebdomadaire rencontre une tranche d'âge inférieure, de 18 à 54 ans, encore plus importante pour les 35 - 44 ans. (17)

En 2014, les fréquences de consommation sont stables comparé à 2010, hormis pour la consommation éthylique quotidienne, qui passe de 11 à 10% (le nombre moyen de verres par semaine stagnant à environ 5.5) et avec un constat indiquant que la moitié des volumes d'alcools consommés l'est par 8% de la population générale.

Pour la tranche d'âge de 15 à 75 ans :

- 38% ont déclaré au moins une alcoolisation ponctuelle importante (API ou *binge drinking* chez les anglo-saxons) durant l'année 2014, soit significativement plus qu'en 2010 avec 36%. On rappelle qu'une API est le fait de rechercher une ivresse rapidement, sur un laps de temps court (le temps d'une soirée par exemple) par une consommation répétée et excessive en boissons alcoolisées ;
- la tendance de l'ivresse est stable, avec 19% en 2010 et en 2014 ;
- une ivresse répétée (au moins 3 ivresses dans l'année) est au hausse, 9% en 2014 contre 8% en 2010 ;
- l'ivresse régulière (au moins 10 ivresses dans l'année) est également en augmentation avec 4% en 2014, contre 3% quatre ans plus tôt, en 2010 (tout particulièrement chez les femmes).

Pour une fourchette d'âge plus ciblée, de 18 à 25 ans :

- la proportion de ces jeunes déclarant consommer de l'alcool toutes les semaines est passée de 36% à 40% entre 2010 et 2014 (51% des hommes et 30% des femmes) ;
- de 2005 à 2014, la part d'une ivresse dans l'année est passée de 33 à 46% et trois ivresses de 15 à 29% (hausse non significative pour les hommes, alors qu'elles le sont chez les femmes, surtout étudiantes) ;
- 28% de ces dernières ont subi une API tous les mois en 2014, contre 19% en 2010 et seulement 8% en 2005 ;
- 11% des femmes de cette tranche d'âge ont été ivres au moins 10 fois durant l'année 2014, contre 7% en 2010 et uniquement 2% en 2005.

Le phénomène de *binge drinking* a connu au cours de la dernière décennie une forte recrudescence notamment chez les populations étudiantes, qui plus est, féminine. (45)

2.4.2.3 HPV

L'infection à HPV est une des 3 principales infections sexuellement transmissibles (IST) qui concerne la population générale et la première des IST virale.

En France, comme dans la plupart des autres nations du globe, les génotypes HPV-16 et 18 sont les virus oncogènes les plus fréquemment impliqués dans le cancer cervical utérin (environ 70%). Les HPV-6 et 11 sont quant à eux responsables de la grande majorité des condylomes ou verrues génitales, comme pour la majorité des patientes atteintes dans le monde.

L'infection est fréquente puisqu'on estime que plus de 70% des hommes et femmes sexuellement actifs rencontreront un HPV au moins une fois dans leur vie. Il est par ailleurs constaté qu'une personne porteuse d'un HPV n'est pas forcément infecté par un sous-type unique, mais le plus souvent, par plusieurs.

Cette famille de virus, à tropisme ano-génital, se transmet par contact sexuel avec des personnes porteuses de virus, avec ou sans pénétration. Ils peuvent être transmis lors de rapports sexuels vaginaux, anaux et oraux. (49)

2.5 Etats dits pré-cancéreux

D'après l'OMS, il regroupe les personnes ayant « un état général associé à un risque significativement accru de cancer ».

2.5.1 Environnement du patient

On fera ici référence surtout à la **double intoxication alcoolo-tabagique, co-intoxication synergique**.

Cette association néfaste multiplie :

- par 6 le risque de développer une carcinome des VADS, en cas de consommation simultanée de 25 cigarettes et 35 grammes d'alcool journaliers ;
- par 103 le risque en cas de consommation tabagique identique, additionnée à une absorption éthylique de 100 grammes par jour.

Pour connaître sa consommation éthylique, on se base sur une unité qui rapporte la quantité d'alcool absorbée selon son pourcentage, tout en sachant qu'une (1) unité d'alcool vaut 10g d'alcool pur.



Figure 11: Schéma indiquant des exemples de consommations équivalentes à 1 unité d'alcool (soit 10g d'alcool pur). (50)

A partir de là, si on veut savoir de façon précise, le nombre d'unité(s) d'alcool dans une boisson alcoolisée : il faut multiplier le volume (en cL) par le degré d'alcool de la boisson consommée et par 8 (pour calculer selon la masse volumique de l'alcool), puis diviser par 1000. (2,38,50)

2.5.2 Antécédents médicaux et familiaux

Ces antécédents décrivent l'état général du patient, couplés à des modes de consommation et habitudes de vie néfastes, augmentant la probabilité de déclencher un cancer.

La fragilité tissulaire, alors augmentée, rend le terrain propice aux agressions par des agents carcinogènes :

- **antécédents de carcinome des VADS**, sachant que 20 à 25% de ces patients feront une récurrence ou développeront un cancer autre ;
- **antécédents familiaux** de cancers des VADS ;
- **terrains immunodéficients congénitaux** (innés) **et acquis** tels que le syndrome de l'immunodéficience humaine acquise (SIDA), la réaction du greffon contre l'hôte (rejet de greffe) et certaines chimiothérapies...

Tout ceci crée donc un terrain défavorable, affaiblissant et réduisant les capacités de réponses immunitaires du patient, rendant ses tissus vulnérables aux agressions chimique, physique, virale. (2,38)

2.5.3 Vulnérabilités et prédispositions génétiques

Face à n'importe quel biotique étranger oncogène (produit toxique), nous ne réagissons pas de la même manière.

Tout est fonction de l'existence ou non de tel ou tel gène et de son expression, mais aussi fonction de l'activité enzymatique (des cytochromes notamment) et l'effet nocif du carcinogène s'exprimera différemment d'un sujet à l'autre et ce, sans compter les différences ethniques (dont l'expression et le patrimoine génétiques varient d'une ethnie à l'autre). (2,8)

2.5.4 Sénescence : cas particulier des personnes âgées

Malgré le fait qu'elle suive un processus naturel, elle encourage la refonte tissulaire en faveur d'une dégradation au lieu des phénomènes de réparation tissulaire.

L'homéostasie se voit déséquilibrée en faveur des procédés de dégradation plutôt que de régénération de l'organisme.

Avec ces paramètres pris en compte, une personne avec un âge moyen de 70 ans affiche 100 fois plus de risques de s'exposer à un cancer qu'un jeune sujet de 20 ans. Et ce même « sans facteurs de risque associés comme le tabac et l'alcool ». (2)

Nos aînés présentent alors un terrain d'autant plus favorable aux processus néoplasiques et pré-néoplasiques compte tenu des transformations biophysiques liées à leur âge avancé.

La sénescence est un processus physiologique mais induisant des modifications et remaniements tissulaires favorisant le développement de diverses atteintes pathologiques. (2,38)

2.5.4.1 Incidences cliniques

La senescence a donc des retentissements cliniques :

- **l'hygiène bucco-dentaire décroît**, devenant moins efficace et favorisant le développement d'une septicité locale ;
- globalement, les muqueuses épithéliales orales n'ont **plus le même potentiel réparateur**. Elles vont s'atrophier, devenant fragiles et vulnérables (le collagène va, entre autres, surcharger le chorion au détriment d'une vascularisation riche et efficace) ;
- dans le même ordre d'idée, des **troubles de maturation des cellules épithéliales** apparaissent. La kératinisation diminue pour ce qui est des muqueuses du palais dur et gingivales attachées, quand bien même les muqueuses orales non kératinisées auront tendance à subir cette kératinisation (surtout dans les régions labiales et jugales). Tout ceci va créer un terrain propice à certains carcinomes (verruqueux particulièrement) et dermatoses ;
- la **micro-circulation vasculaire** devient **déficiente** ou insuffisante ;

- au niveau de la salivation, l'**hyposialie** va s'installer car les glandes salivaires principales et accessoires vont aussi subir une atrophie fibreuse du parenchyme et de la lumière canalaire. Le pouvoir tampon salivaire n'aura plus un rôle efficace, rendant le milieu buccal acide, déséquilibrant les flores et réduisant les défenses immunitaires locales ;
- les **dénutrition et réduction de l'hydratation** des sujets devient plus fréquente ;
- la **réponse immunitaire systémique** est **réduite**, de manière usuelle ;
- **un facteur iatrogène peut intervenir** (usure dentaire, soin irritant, prothèse mal ajustée...), c'est-à-dire un facteur local aggravant générant une lésion débutante, qui, si elle n'est pas détectée et traitée rapidement, peut devenir un facteur déclenchant de néoplasie ;
- **l'aptitude physique du patient décroît** et peut rendre les déplacements pénibles, décourageant une consultation régulière et une meilleure observance dans le suivi.

2.5.4.2 Conséquences cliniques

Ces désordres tissulaires vont générer :

- une plus grande **vulnérabilité des muqueuses atrophiques** ;
- une **cicatrisation retardée** mais aussi de qualité moindre ;
- une **baisse de résistance tissulaire** face aux irritations et agressions ;
- un **passage des lésions dans un état de latence**. (2,38)

2.6 Conditions pré-cancéreuses

2.6.1 Définition

A la différence d'un état pré-cancéreux, il s'agit plutôt un facteur local qui va favoriser la survenue d'une néoplasie ou d'un cancer oral. Concrètement, le patient présente une pathologie systémique ; mais ce n'est pas l'existence de cette maladie en elle-même qui va faire augmenter la probabilité de cancer oral, plutôt les lésions orales engendrées par cette pathologie qui vont rendre vulnérables ces muqueuses.

2.6.2 Syphilis

C'est exactement ce qui se produit si un sujet est syphilitique et qu'il est non traité.

L'infection systémique par l'agent causal *treponema pallidum*, ne joue pas directement dans l'augmentation du risque de survenue d'un cancer, mais les atteintes générées par la **syphilis tertiaire** ont des **répercussions** : neurologiques, cutanées, cardiaques, hépatiques, mais aussi **muqueuses**, en particulier **au niveau de la sphère oro-faciale**.

Ces surfaces muqueuses, fragilisées, peuvent générer une condition pré-cancéreuse (par hyperkératose, atrophie épithéliale) avec des lésions sous forme de gomes localisées possiblement au palais ou à la langue...

La lésion caractéristique de la syphilis tertiaire est la **gomme syphilitique**. Elle est différente du chancre syphilitique (ulcération superficielle à bords nets) qui s'observe cliniquement aux stades de syphilis primaire et secondaire (avec des lésions qui régressent d'elles-mêmes en 3 à 12 semaines).

Une gomme syphilitique peut présenter plusieurs aspects : indurée, nodulaire ou interstitielle.

Habituellement, elle est une induration infiltrée, ferme initialement, puis se ramollissant et s'ulcérant, laissant ainsi sourdre une sérosité gommeuse avant la cicatrisation. Elle peut siéger dans le tissu sous-cutané, les muqueuses (la langue et le palais notamment), les os, les viscères et le système nerveux central.

Ainsi, les gomes peuvent provoquer des hémorragies lorsqu'elles érodent un vaisseau, des névralgies si elles compriment un trajet nerveux, conduire à la térébration du voile du palais ou même à la destruction des os propres du nez (effondrement nasal).

Il est considéré que 10% des syphilis récemment diagnostiquées et non traitées, évolueront vers le stade tertiaire et donc vers une condition pré-cancéreuse. (2,51)

2.6.3 Syndrome de Plummer-Vinson

Aussi appelé syndrome de Kelly-Patterson ou anciennement Patterson-Brown-Kelly chez les britanniques, il est considéré comme un syndrome très rare dont les données épidémiologiques sont peu précises voire absentes.

Les patients diagnostiqués sont en majorité des femmes blanches, âgée de plus de 40 ans en moyenne (même s'il a déjà été relevé chez de jeunes patients).

Il se caractérise par une triade de signes cliniques :

- la **présence de membranes oesophagiennes** (replis muqueux qui font suite à la jonction pharyngo-œsophagienne) ;
- une **dysphagie intermittente** (vraisemblablement liée au défaut anatomique de l'oesophage supérieur) ;
- une **anémie ferriprive**.

Des conséquences cliniques se révèlent alors, notamment à cause de l'anémie sidéropénique : **glossite**, **chéilite angulaire**, **atrophie épithéliale**, **koïlonichie** (altérations unguéales). Les trois premières conséquences cliniques évoquées seront donc un possible facteur local vulnérabilisant, remplissant le rôle de condition pré-cancéreuse. (52)

2.6.4 Autres conditions pré-cancéreuses

En les passant en revue, on retrouve certaines formes cliniques de lichen plan buccaux, les chéilites actiniques chroniques, les infections virales à HPV en général, mais aussi à Epstein-Barr Virus (EBV), Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) et au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dont le niveau de preuve n'est pas établi.

On retrouve aussi la papillomatose orale floride de grade I (bénigne), car elle peut - par son caractère d'évolution constant - passer, d'un jour à l'autre à un grade II (pré-cancéreux) voire III (cancéreux).

Ou encore la kératose homogène d'origine tabagique (peu importe le mode de prise), principalement de la face ventrale linguale, vulnérabilité locale d'autant plus importante de par la nature du tissu concerné, moins résistant aux agents iatrogènes. (2)



Figure 12: Kératose tabagique homogène (bénigne) du vestibule mandibulaire droit. (2)

Cette lésion est consécutive à une prise de tabac à chiquer.

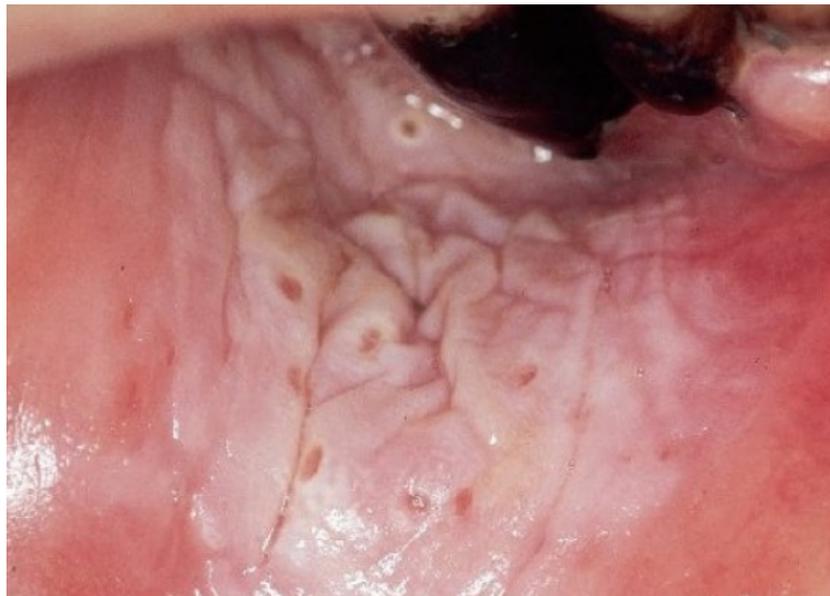


Figure 13: Hyperkératose tabagique verruqueuse homogène au niveau du vestibule mandibulaire antérieur. (2)

*Cette lésion est consécutive à une prise de tabac à chiquer prolongée.
La lésion s'est résorbée après 2 mois suite à l'interruption de l'accoutumance.*

3 Le carcinome épidermoïde oral

3.1 Généralités

Comme évoqué précédemment, la lésion croît au sein d'un épithélium muqueux, plus précisément au dépend de sa couche granuleuse.

Ainsi, il s'agit d'une pathologie visible à l'oeil nu pour un œil consciencieux ou averti et dont le diagnostic devrait être rapidement effectué. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas et souvent imputable à une consultation du patient tardive malgré des symptômes prématurés.

Par contre, quelques formes carcinologiques précoces ou formes cliniques inaccoutumées peuvent compliquer le diagnostic, le rendant plus délicat. (2,4)

3.2 Signes d'appel

En règle générale, les cancers des VADS sont initialement pauci-symptomatiques.

Les symptômes sont frustrés à leurs débuts, ce qui complique le diagnostic et incite à approfondir l'examen clinique. Les signes cliniques évocateurs varient selon la localisation anatomique de la néoplasie. Le caractère uni-latéral et/ou persistant d'un de ces symptômes doit nous mettre en garde. Ils seront développés ultérieurement. (53)

3.3 Topographie

Théoriquement, cette néoplasie peut se développer au dépend de toutes les surfaces muqueuses de la cavité orale. En revanche, on retrouve des localisations préférentielles pour ces carcinomes épidermoïdes oraux :

- dans **plus de 50% des cas**, au niveau de la **zone pelvi-linguale**, ainsi que de la **langue** et particulièrement des bords latéro-lingaux ;
- puis on retrouve les gencives, la commissure inter-maxillaire (avec le trigone rétro-molaire), les vestibules et faces internes des joues, le palais osseux, le voile du palais et plus rarement les lèvres...

3.4 Formes cliniques

3.4.1 Forme ulcéreuse

3.4.1.1 Plane

L'aspect lésionnel présente pas ou peu de relief si on le compare avec la muqueuse adjacente. A sa périphérie, on distingue un fin bourrelet - lui même également surélevé - marquant les bords de la lésion.



Figure 14: Carcinome épidermoïde sous forme ulcéreuse plane de la commissure labiale droite. (2)

3.4.1.2 Fissuraire

Elle est apparentée comme son nom l'indique à une fissure, une crevasse ou un puits et est caractérisée par sa capacité d'infiltrer la néoplasie.



Figure 15: Carcinome épidermoïde latéro-lingual gauche de forme ulcéreuse fissuraire. (2)

Ses limites sont plutôt nettes, donnant à la lésion un aspect « plus propre » si on la compare à certaines autres formes cliniques. Elle peut donc nous faire croire à un aspect sain surtout si elle se place dans une plissure ; d'où l'intérêt de tendre les muqueuses lors de l'examen (à l'aide d'une compresse) et de compléter par une palpation lésionnelle et péri-lésionnelle qui peut nous alerter en cas d'induration associée.

3.4.1.3 Endophytique ou ulcéro-infiltrante

C'est la forme clinique creusante par excellence désignant l'ulcération carcinomateuse.

Classiquement, elle adopte une forme de « V » ouvert latéralement au niveau du plancher lingual, térébrante localement au sein de la structure anatomique qui l'accueille.



Figure 16: Carcinome épidermoïde pelvi-lingual gauche dans sa forme ulcéreuse endophytique. (2)

Les limites de la lésion sont épaisses et plutôt bien délimitées car en relief, elles sont aussi indurées. L'ulcération associée est irrégulière et donne accès à un fond de lésion bourgeonnant, érythémateux, accompagné d'amas nécrotiques laiteux et saignant au moindre stimulus.

3.4.2 Forme végétante (ou exophytique)

3.4.2.1 Simple

Fréquemment retrouvée sur une muqueuse inflammatoire et turgescence, mais pas nécessairement en relief, elle se reconnaît par un volume bourgeonnant, de dimensions inconstantes.

Ce volume arrondi est complété de revêtements nécrotiques ou fibrino-leucocytaires jaunâtres en surface. Des zones érosives peuvent également être retrouvées.



Figure 17: Carcinome épidermoïde végétant caractéristique, situé sur le bord lingual droit. (2)

3.4.2.2 Hyperkératosique verruqueuse

La néoplasie se décrit en surface par une histologie hyperkératosique ou des amas verruqueux. Sous cette forme histologique, on se situe le plus souvent à un grade de différenciation entre G1 et G2 (tumeur (très) bien ou assez différenciée).



Figure 18: Carcinome épidermoïde du plancher lingual antérieur décrivant une allure exophytique verruqueuse. (2)

3.4.3 Forme ulcéro-végétante (ou endo-exophytique)

Comme son nom l'indique, c'est une forme mixte mêlant les formes ulcéreuse et végétante. La tumeur présente un aspect irrégulier, avec un relief inconstant et est retrouvée assez régulièrement.



Figure 19: Carcinome épidermoïde du voile du palais à forme endo-exophytique. (2)

3.4.4 Forme érosive

Généralement retrouvée sous forme débutante, c'est une lésion qui va éroder uniquement superficiellement le revêtement muqueux. Cette forme est régulièrement l'étape suivant un lichen ancien et pré-cancéreux.



Figure 20: Carcinome épidermoïde érosif de bord lingual gauche, à un stade précoce. (2)

Sous cette forme, l'éventuelle induration associée est inexistante voire faible. La lésion en elle-même présente une certaine fermeté tout au plus.

3.4.5 Forme nodulaire interstitielle

D'aspect trompeur et de diagnostic délicat, cette forme plutôt rare de carcinome épidermoïde oral se caractérise par un développement sous-jacent à une muqueuse d'apparence saine voire discrètement érythémateuse ou inflammatoire. La voussure créée sera degré des dimensions de la néoplasie existante.

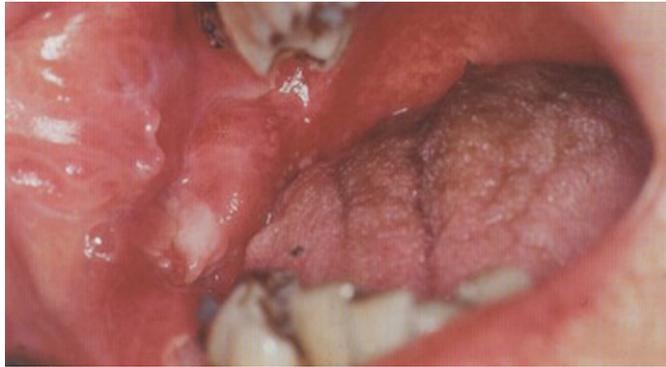


Figure 21: Carcinome épidermoïde jugal droit évoluant sous forme nodulaire interstitielle. (2)

Selon la taille du volume néoplasique, celui-ci va finir par s'extérioriser pour ressembler à un aspect plus commun. (2,4)

3.5 Signes d'accompagnement

3.5.1 Induration lésionnelle et péri-lésionnelle

S'il faut bien désigner un signe d'accompagnement caractéristique et quasi-pathognomonique associé à ce type de lésion, on évoque aisément l'induration. Elle est essentielle pour effectuer un diagnostic.

En schématisant, on peut faire un parallèle entre l'ensemble d'une néoplasie et un iceberg :

- la surface de la lésion, visible pour le clinicien, est en vérité une mince portion de la totalité de la néoplasie (il s'agit de la pointe de l'iceberg qui semble « flotter ») ;
- la partie sous-jacente, profonde, représente quant à elle la part la plus importante de la lésion (partie de l'iceberg non visible).

L'induration péri-lésionnelle s'explique par la portion invasive de la néoplasie : elle déborde assez amplement le contour de la lésion de surface. Mais il peut être parfois délicat de palper au mieux cette induration :

- au maxillaire, les tumeurs localisées au niveau des muqueuses de recouvrement ne permettent pas de palper idéalement l'induration associée, notamment de par la présence du plan osseux ;
- lorsqu'elle n'existe pas, dans de rares formes cliniques atypiques ou débutantes ;
- lorsqu'elle est très frustrée avec une induration de (très) fine épaisseur. (2,4)

3.5.2 Douleur

Pour le cas des formes peu avancées ou précoces, les lésions sont très souvent non algiques.

Par contre, si la lésion maligne débute à partir d'une lésion antérieure, celle-ci peut déclencher une symptomatologie douloureuse par poussées. On peut prendre l'exemple d'un lichen plan ancien érosif ou d'une candidose chronique.

Ainsi, il faudra toujours prendre avec des pincettes le facteur algique car il n'est pas corrélé systématiquement à l'ancienneté ou la taille d'une lésion. Mais de manière générale, toute évolution lésionnelle s'accompagnera d'une intensification de la douleur, expliquée par une compression des tissus nerveux environnants, une inflammation locale avancée, une surinfection, voire une nécrose des tissus pouvant être associée(s). (2,4)

On peut également évoquer l'**otalgie réflexe** qui se déclare en cas de stimulation nerveuse de la troisième branche du nerf trijumeau (V₃) et déclenchée par une pathologie ou une lésion liée à la mandibule, au plancher de la cavité orale, à l'articulation temporo-mandibulaire ou encore aux glandes salivaires.

Mais aussi de la IX^{ème} paire de nerf crâniens, le nerf glosso-pharyngien, en cas d'atteinte de l'oropharynx. (54)

3.5.3 Saignement

Ce signe clinique interpelle car la lésion est facilement hémorragique puisque inflammatoire. Sa sensibilité lui confère un saignement au moindre stimulus. Il est souvent associé à l'ulcération.

3.5.4 Ulcération

En fonction de la forme clinique, on la retrouve souvent associée à la lésion carcinomateuse en plus du saignement. La lésion est fragile et très inflammatoire.

Malgré tout, il faut faire attention à ne pas la confondre avec une simple ulcération bénigne comme un aphte.

3.5.5 Adénopathie(s) cervico-faciale(s)

Une adénopathie va induire une augmentation pathologique du volume d'un ganglion par infiltration et prolifération cellulaires.

L'intérêt est d'effectuer la palpation de toutes les chaînes ganglionnaires anatomiquement liées à la cavité orale et plus généralement aux structures des voies aéro-digestives supérieures en examinant les ganglions :

1. Sub-mentaux ;
2. Sub-mandibulaires ;
3. Sous-digastriques ;
4. Rétro-auriculaires ;
5. Jugulo-carotidiens moyens ;
6. Jugulo-carotidens inférieurs.

Toute **adénopathie cervicale isolée, persistante, non mobile, de consistance ligneuse ou dure et s'indurant**, doit faire l'objet prioritaire de **bilans oto-rhino-laryngologique** (ORL) et **bucco-dentaire**. (2,4,17)

D'où l'intérêt majeur de la palpation systématique des aires ganglionnaires cervico-faciales lors de l'examen clinique par le chirurgien dentiste.

3.5.6 Signes fonctionnels associés locaux et généraux

| Topographie de la tumeur | Signes cliniques |
|---|--|
| Sinus, fosses nasales, cavum | <ul style="list-style-type: none"> - Obstruction nasale ; - Rhinorrhée, épistaxis ; - Déformation faciale ; - Diplopie ; - Hypoacousie ; - Anosmie. |
| <p><u>Cavité buccale</u></p> <p>Oropharynx</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Ulcération infiltrée (souvent indolore et persistante) ; - Tuméfaction ; - Trouble de la mobilité linguale (protractions active et passive) ; - Otagie réflexe ; - Mobilité dentaire associée ou non à une instabilité prothétique ; - Gingivorragie ; - Gêne à la déglutition ; - Odynophagie ; - Anesthésie du V₃ (signe de Vincent). |
| Hypopharynx | <ul style="list-style-type: none"> - Dysphagie ; - Otagie réflexe ; - Dysphonie. |
| Larynx | <ul style="list-style-type: none"> - Dysphonie ; - Dysphagie ; - Dyspnée. |
| Toute topographie | <ul style="list-style-type: none"> - Adénopathie cervicale isolée. |

Tableau 6: Principaux signes cliniques liés à leur topographie néoplasique. (53)

Le **diagnostic peut aussi être suspecté** en cas d'altération de l'état général et d'amaigrissement important, qui est considéré comme significatif si la **perte de poids** est **supérieure ou égale à 10% du poids corporel en 6 mois**, notamment chez un patient considéré à risque. L'expression en première intention via une métastase est rare. (53)

4 Comment sensibiliser la population générale ?

4.1 Comment cibler la population générale ?

4.1.1 Par quels moyens ?

4.1.1.1 Journée/semaine de dépistage

Depuis 2013, il a été mis en place une campagne de sensibilisation sous la houlette du programme « *Make Sense* », au rayonnement principalement européen jusqu'en Russie et même en Asie, au Kazakhstan. Elle ne s'organise pas sur une journée mais sur une semaine de sensibilisation et de prévention au courant du mois de septembre le plus souvent. (55)

4.1.1.2 Document de sensibilisation type affiche ou dépliant

En France, toujours sous l'égide du programme « *Make Sense* », des affiches et dépliants ont été mis en place pour tenter de sensibiliser les populations à risque.

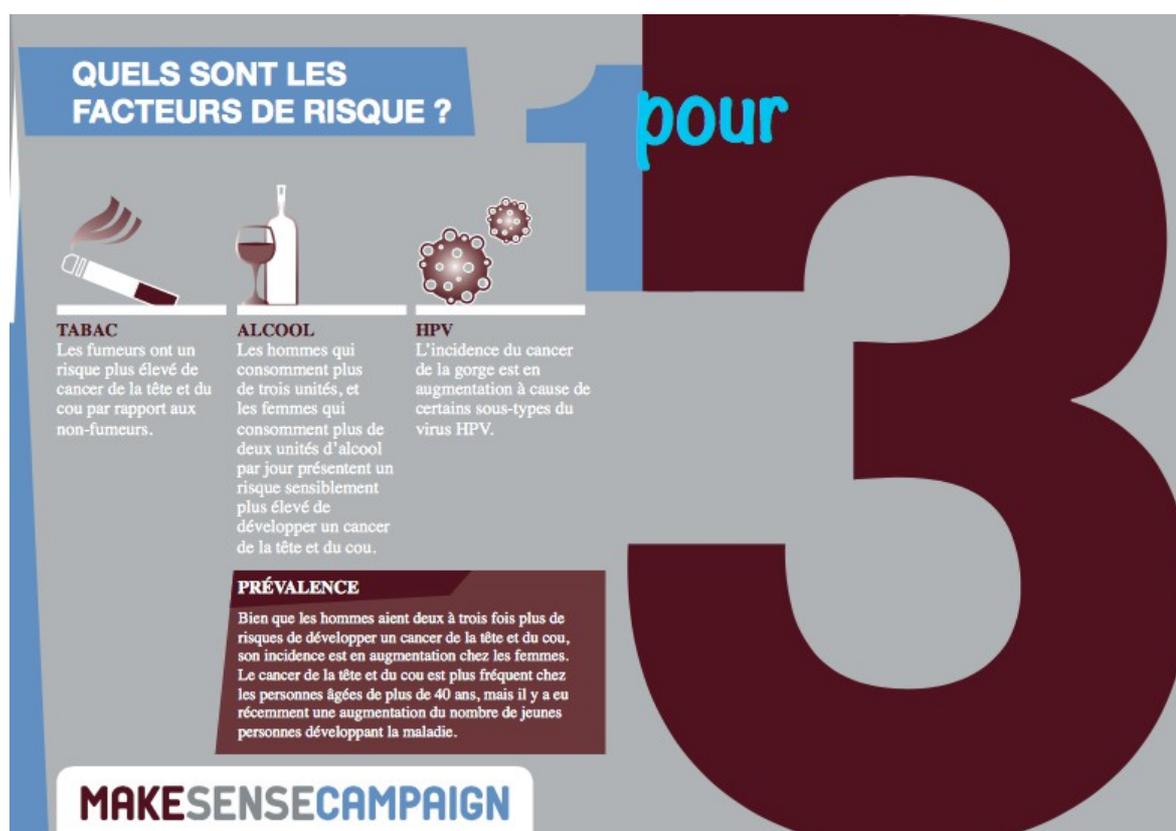


Figure 22: Illustration présente dans un dépliant de la campagne de sensibilisation « *Make Sense* ». (21,56)

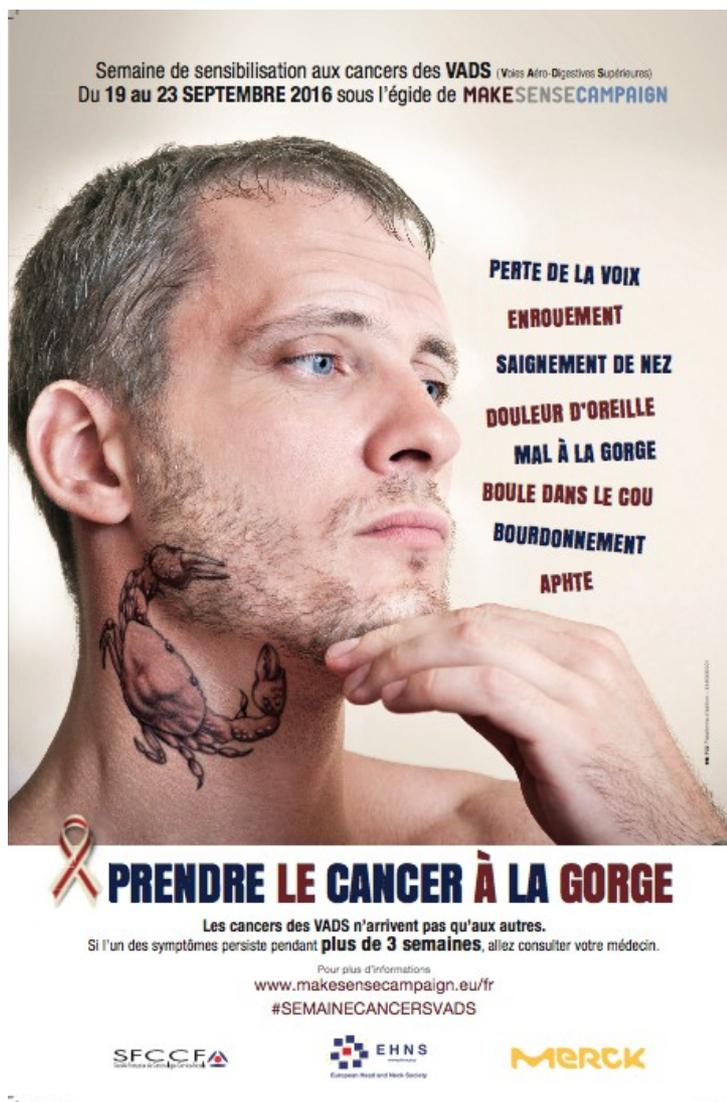


Figure 23: Affiche de sensibilisation « Prendre le Cancer à la Gorge » dans le cadre du programme de sensibilisation des cancers des VADS « Make Sense » en 2016. (21)

Par ailleurs, on retrouve sur le site web de la campagne « Make Sense » de multiples autres ressources destinées à informer les populations générale et à risque, sous forme de fiches, vidéos, parmi d'autres modes d'information. (21,55,56)

4.1.1.3 Médias (radiodiffusion ou télévision)

● Radiodiffusion

Parmi les plus récentes campagnes de sensibilisation à la radio, on retrouve en janvier 2017, un spot diffusé sur les ondes de radiodiffusion rappelant l'importance d'un frottis cervical passé l'âge de 45 ans, avec le slogan « après 45 ans, le frottis c'est surtout pas fini ». (57)

● Télévision

A la fin de l'année 2015, la Ligue contre le Cancer a diffusé un spot télévisé visant à nous sensibiliser sur le fait que nous sommes finalement tous concernés par le cancer en règle générale.

Il était diffusé dans un but de compléter la campagne « Je me ligue (contre le cancer) », encore d'actualité aujourd'hui.

Maintenant, le relais a été pris, pour une plus large diffusion, sur les réseaux sociaux dont le hashtag « Je me Ligue » démontre son engagement dans la lutte contre la première cause de mortalité en France qu'est le cancer. (58)

4.1.1.4 Réseaux sociaux

Les campagnes de sensibilisation les plus récentes sont plutôt retrouvées sur les plateformes de réseaux sociaux qui ont un pouvoir d'expansion très important.

On retrouve de multiples « hashtags » visant à sensibiliser la population sur un sujet précis, par exemple :

- « Je me ligue », évoqué précédemment ;
- « Movember », destiné à se mobiliser contre le cancer de la prostate ;
- « Octobre rose », autour du cancer du sein... (59,60)

Il est aussi possible de montrer un geste de solidarité vis-à-vis de la séropositivité au VIH ou au SIDA en mettant comme photo de profil sur ses réseaux sociaux, le célèbre ruban rouge. Cette initiative a été mise en place en décembre 2016. (61)

4.1.2 Selon le type de facteur de risque

L'intérêt de distinguer les facteurs de risque est primordial puisque les populations cibles ne sont pas les mêmes selon les deux principales expositions.

4.1.2.1 Induit par éthylo-tabagisme

La population concernée est majoritairement masculine (bien que la population féminine à risque augmente année après année) et âgée de plus de 50-60 ans en moyenne.

L'intoxication est majoritairement mixte (alcoolo-tabagique) et chronique puisque l'addiction a un passif de plusieurs décennies dans la grande majorité des cas rencontrés.

4.1.2.2 Induit par HPV

La population cible est ici bien plus jeune et concerne les jeunes adultes. Le sex-ratio est ici plus équilibré entre hommes et femmes. De plus, dans la majeure partie des cas constatés, aucun facteur de risque avéré n'est associé.

La priorité est ainsi de sensibiliser ces populations d'adolescents et jeunes adultes, par exemple dès le lycée ou encore à l'université.

4.2 Où en est-on en France ?

La campagne « Make Sense » en France, qui a pris comme slogan : « Prendre le Cancer à la Gorge », a été mise en place en 2013. Chaque année, pendant une période d'une semaine, les professionnels se mobilisent pendant la « semaine européenne du dépistage et de la prévention des cancers ORL ».

La dernière en date s'est déroulée du 18 au 22 septembre 2017 et il s'agissait de journées de dépistage gratuites (diagnostic clinique précoce) et de conférences (plutôt destinées aux cliniciens), visant à sensibiliser sur le sujet du cancer des VADS.

4.2.1 Dans les Hauts-de-France

Dans notre région des **Hauts-de-France**, les dernières mesures de sensibilisation et de dépistage se sont déroulées :

- dans l'Aisne, au **Centre Hospitalier de Saint-Quentin** (1 Avenue Michel de l'Hospital, 02321, Saint-Quentin) ;
- dans le Nord, au **Centre Hospitalier Régional Universitaire Claude Huriez** (rue Michel Polonowski, 59307, Lille), au **Centre de Lutte Contre le Cancer Oscar Lambret** (3 rue Frédéric Combemale, 59020, Lille) et au **Centre Hospitalier de Roubaix** (11-17 Boulevard Lacordaire, 59056, Roubaix) ;
- dans l'Oise, au **Centre Hospitalier de Beauvais** (40 Avenue Léon Blum, 60021, Beauvais) et au **Centre Hospitalier de Compiègne-Noyon** (8 Avenue Henri Adnot, 60321, Compiègne) ;
- dans la Somme, au **Centre Hospitalier d'Abbeville** (43 Rue de l'Isle, 80142, Abbeville), au **Site Nord du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens-Picardie** (Place Victor Pauchet, 80054, Amiens) et au **Site Sud du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens-Picardie** (Avenue René Laennec, 80480, Salouël). (21,55,56)

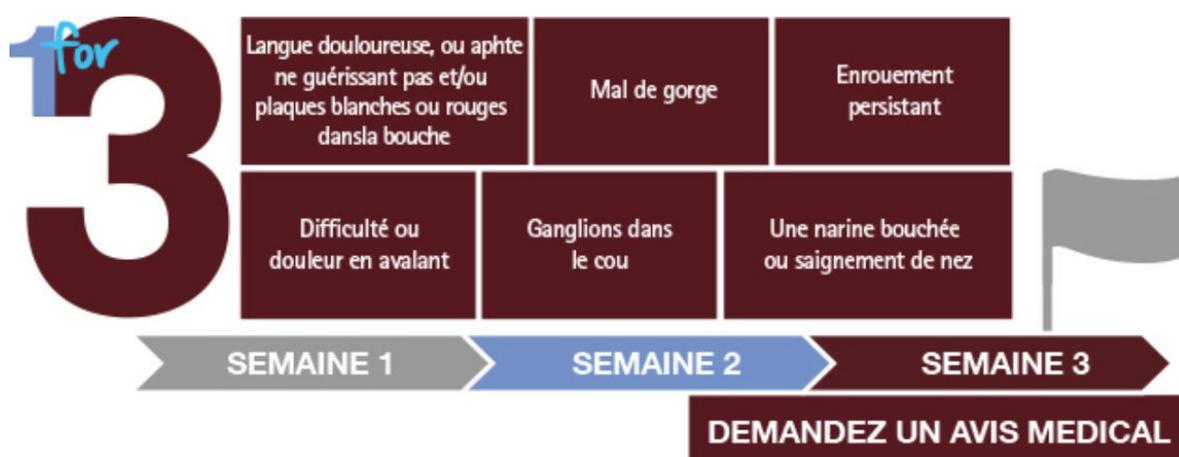


Figure 24: Affiche de sensibilisation de la campagne « Make Sense » depuis 2013, sur les symptômes qui doivent alerter, passées trois semaines. (21,55,62)

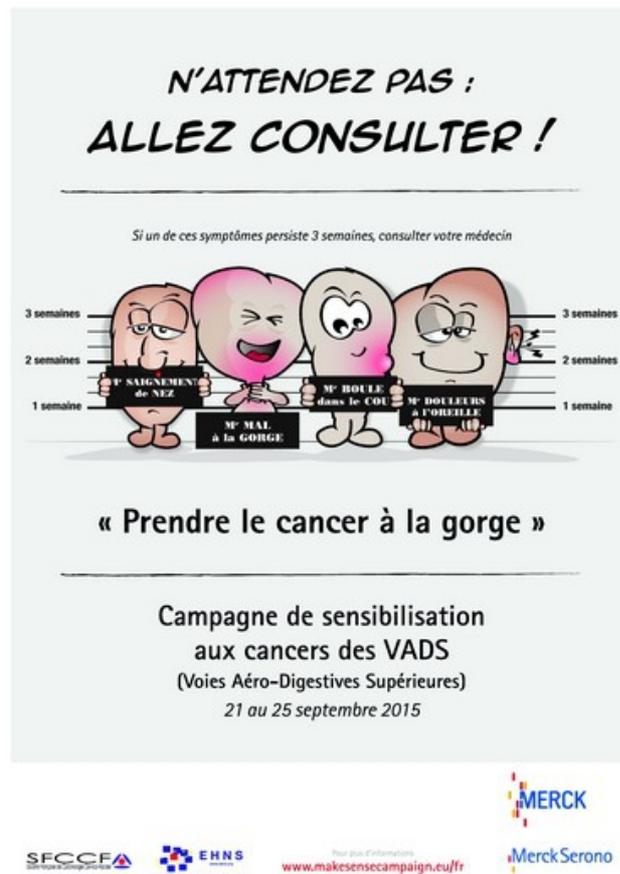


Figure 25: Affiche de sensibilisation « Prendre le cancer à la gorge » dans le cadre du programme « Make Sense » de 2015. (21)

Les praticiens vont ainsi alerter les populations cibles sur les modes de consommation, les habitudes de vie néfastes, mais aussi les comportements et expositions à risque. L'intérêt étant d'inciter ces patients à aller consulter dès les premiers symptômes. (56,62)

4.2.2 Quelles difficultés rencontrées ?

Actuellement les affiches présentées dans les précédentes campagnes de sensibilisation peuvent donner l'impression d'être peu compréhensibles ou lisibles pour le patient lambda.

Si on pouvait émettre une critique pour tenter d'améliorer la compréhension d'un patient vis-à-vis de ce sujet, on constate selon les diverses affiches retrouvées :

- un manque d'illustration des symptômes (*Figure 23*) ;
- un manque d'illustration avec un texte omniprésent et rendant la lecture difficile (*Figure 24*) ;
- un slogan insuffisamment évocateur (« 1 for 3 ») (*Figure 24*) ;
- une police adoptée peut être trop petite pour décrire les symptômes accompagnant les dessins (*Figure 25*) ;
- une incompréhension de l'affiche de sensibilisation ?

Les difficultés rencontrées pour réaliser un nouvel outil de sensibilisation sont multiples. Il faudrait trouver la possibilité de réunir un maximum de signes cliniques évocateurs sous forme de dessins, mais aussi d'y indiquer les symptômes qui pourraient encourager le patient à aller consulter ; le tout dans une formulation simple de compréhension et avec un slogan accrocheur.

Cet outil mis en place devra être facile à lire pour le patient pour qu'il saisisse rapidement de quoi il s'agit et l'enjeu d'une consultation précoce.

4.2.3 Quels lieux de diffusion ?

Pour pouvoir toucher un nombre maximal de personnes, on pourrait réfléchir à divers lieux où les affiches de sensibilisation auraient une grande visibilité.

On pourrait diffuser ces outils d'information dans :

- les **centres hospitaliers** ;
- les **cabinets médicaux de ville** (médecins, chirurgien-dentistes, etc...) ;
- les **pharmacies** ;
- les **universités**, les **lycées** (notamment pour HPV).

4.3 Mise en place d'un outil destiné à sensibiliser les populations à risque

Ainsi, comme il a été évoqué précédemment, il est important de dissocier deux outils de sensibilisation selon :

- une **intoxication alcool et/ou tabac**, concernant des adultes majoritairement de plus de 50 (voire 60) ans et qui n'induit pas seulement des cancers pulmonaire et hépatique, mais aussi des cancers des VADS (bien que ce ne soient pas les trois seuls cancers consécutifs à ces addictions ou cette consommation mixte).
- une **exposition à un HPV**, concernant majoritairement les jeunes adultes, plus vulnérables lors de leurs premières expériences sexuelles, et dont le cancer du col de l'utérus n'est pas la seule finalité puisque d'autres néoplasies malignes HPV-induites peuvent être déclenchées via ce carcinogène viral. Elles concernent les autres voies génitales (féminines mais aussi masculine), ainsi que les VADS (cavité orale et oropharynx principalement).

Nota Bene :

1. L'idée est de proposer deux outils visant à sensibiliser ces populations cibles, considérées « à risque ». Ils constituent des ébauches de réflexion pour tenter de développer une nouvelle approche de méthode d'information et de sensibilisation face à ces deux facteurs de risque et n'ont bien entendu pas pour prétention d'être diffusés en l'état.
2. La conception de ces affiches est volontairement manuscrite et basée sur des dessins simplifiés, tentant de rendre la lecture plus simple et d'éveiller la curiosité.
3. L'affiche d'information visant à sensibiliser sur le sujet du papillomavirus est aussi délibérément basée sur le tutoiement pour tenter de dialoguer plus facilement avec un adolescent ou un jeune adulte et ainsi essayer de le mettre en confiance.

4.3.1 Outil de sensibilisation autour du papillomavirus

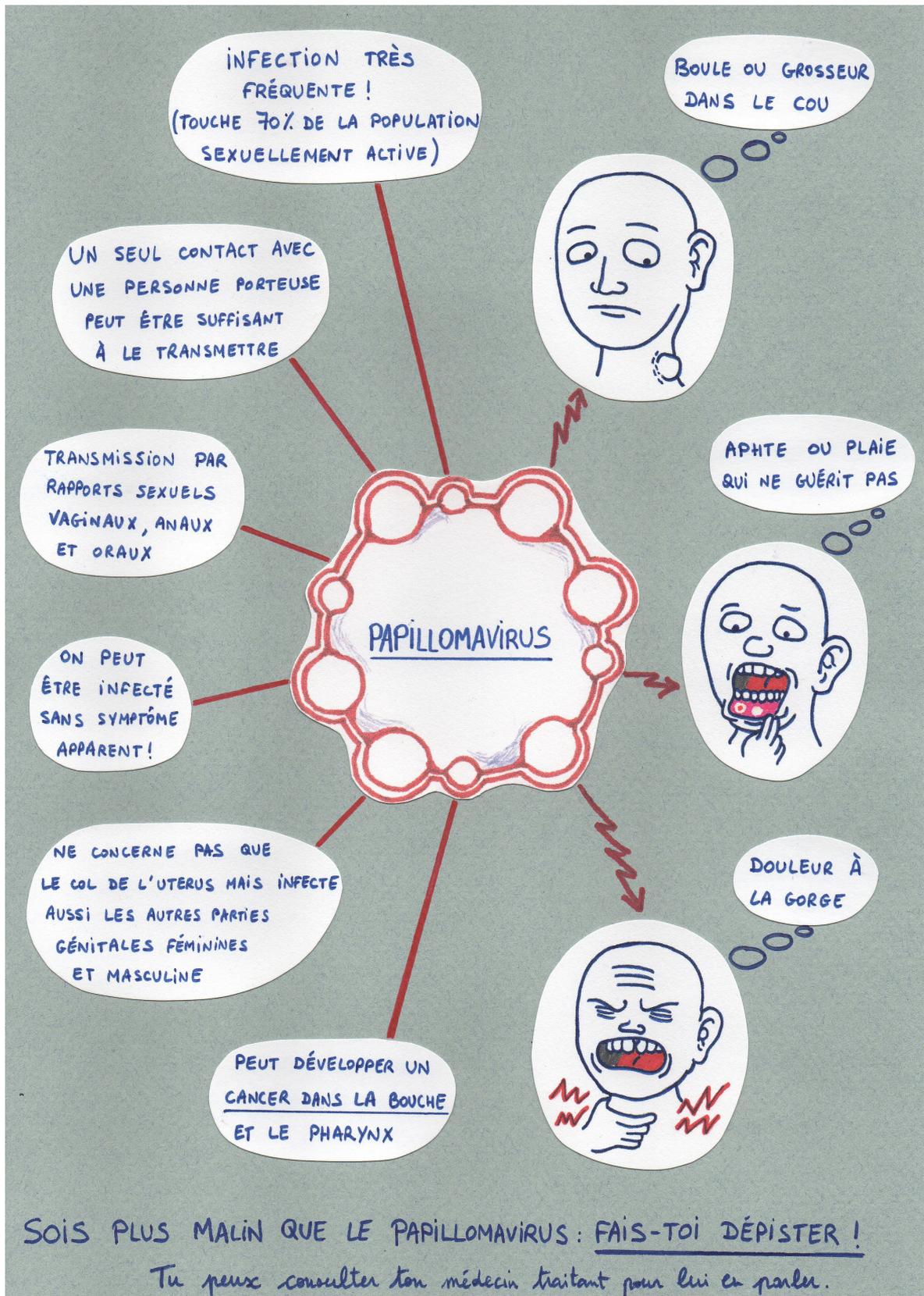


Figure 26: Affiche d'information destinée à sensibiliser une population cible jeune sur l'infection au papillomavirus. (Document personnel).

4.3.2 Outil de sensibilisation autour de l'intoxication éthylo-tabagique

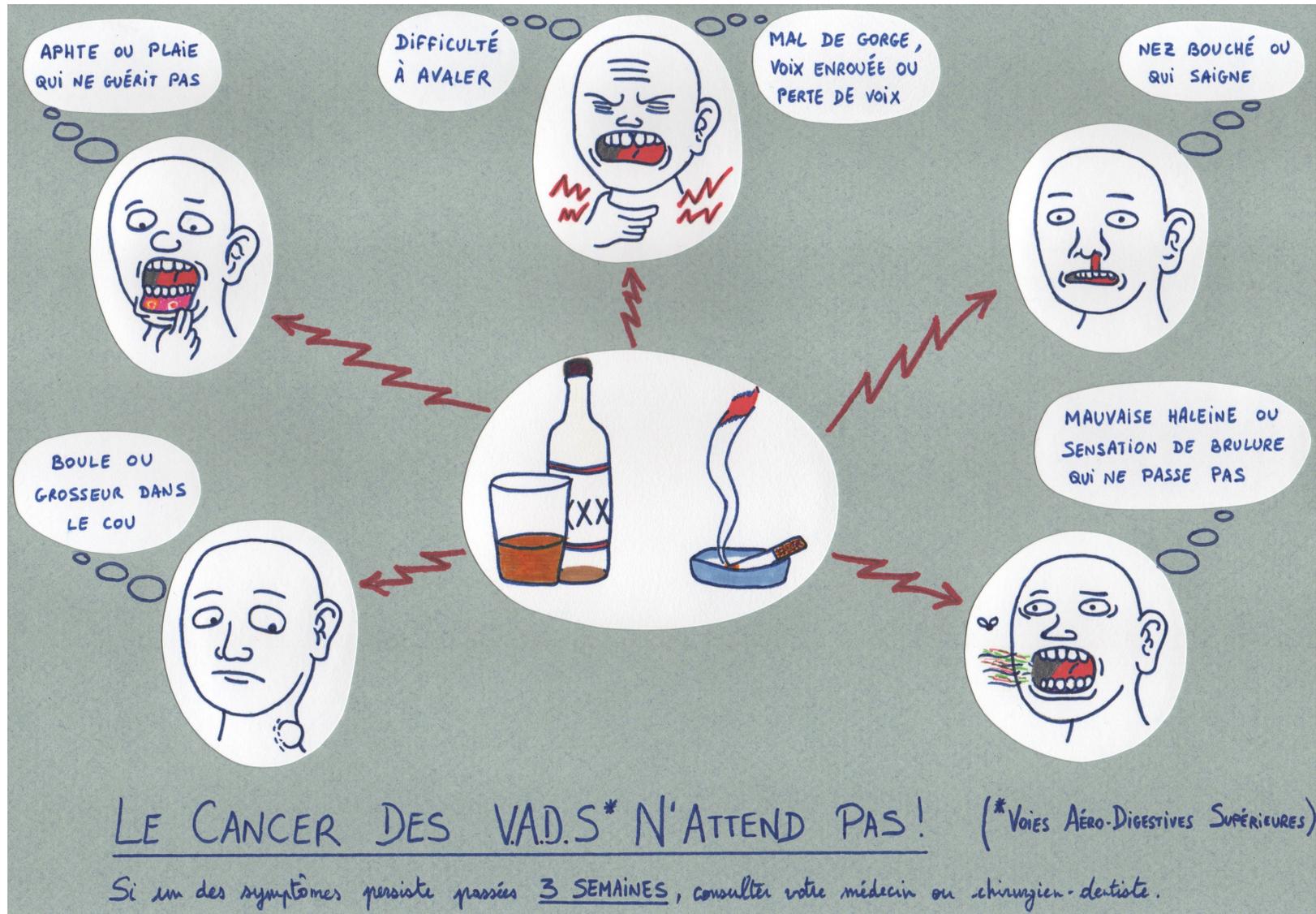


Figure 27: Affiche d'information visant à sensibiliser une population cible de plus de 50 ans sur les risques d'une consommation éthylique et/ou tabagique (Document personnel).

Conclusion

Malgré tous les moyens mis en œuvre pour tenter d'améliorer le suivi des patients atteints d'un cancer des VADS, nous devons toujours améliorer la prise en charge et augmenter les chances de survie en améliorant le pronostic. Pour se faire, les méthodes d'information et de sensibilisation sont primordiales afin que le patient puisse comprendre toute l'importance de la situation et ainsi mieux pouvoir saisir l'impact de toute exposition néfaste et délétère, afin de l'encourager à consulter régulièrement, dans le cadre d'un dépistage.

En étant exposé à des facteurs de risques précis, augmentant le risque de développer cette pathologie, le patient se voit mieux armé pour enrayer une mauvaise dynamique et ainsi le rendre acteur de sa propre santé. On voit alors que cela peut - en quelques sortes - responsabiliser le patient, en lui montrant qu'il peut améliorer son espérance de vie, selon ses habitudes de consommation ou d'exposition à ces facteurs de risque.

Les perspectives à venir doivent développer davantage de consultations de dépistage et de méthodes de sensibilisation propre à chaque type de facteurs de risque (alcool-tabac et papillomavirus), en ciblant la population concernée notamment via les nouvelles plateformes qui sont à notre disposition, principalement numériques, et par l'intermédiaire des réseaux sociaux. Ces derniers permettront de toucher d'autres populations cibles, notamment celle des adolescents et des jeunes adultes, principalement dans l'encouragement à un dépistage précoce du papillomavirus.

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Dessin simplifié de la cavité orale en vue antérieure. (1)..... | 16 |
| Figure 2: Observation au microscope optique d'une muqueuse palatine (kératinisée). (2).. | 20 |
| Figure 3: Observation au microscope optique d'une muqueuse non kératinisée (jugale). (2)
..... | 21 |
| Figure 4: Observation au microscope optique d'une OIN de bas grade. (2)..... | 23 |
| Figure 5: Observation microscopique d'une OIN de haut grade. (2)..... | 23 |
| Figure 6: Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale par cancers LBP, au
niveau départemental (2008-2010). (19)..... | 35 |
| Figure 7: Taux de mortalité standardisés sur la population mondiale par cancers LBP, au
niveau départemental (2009-2011). (19)..... | 36 |
| Figure 8: Photographie d'une préparation de tabac à chiquer placée en fond de vestibule
mandibulaire antérieur gauche. (2)..... | 38 |
| Figure 9: Photographie de quelques noix d'arc et feuilles de bétel. (2)..... | 40 |
| Figure 10: Carcinome épidermoïde pelvi-lingual gauche, viro-induit par HPV-16 chez un
patient de 29 ans. (2)..... | 44 |
| Figure 11: Schéma indiquant des exemples de consommations équivalentes à 1 unité
d'alcool (soit 10g d'alcool pur). (50)..... | 55 |
| Figure 12: Kératose tabagique homogène (bénigne) du vestibule mandibulaire droit. (2). | 61 |
| Figure 13: Hyperkératose tabagique verruqueuse homogène au niveau du vestibule
mandibulaire antérieur. (2)..... | 61 |
| Figure 14: Carcinome épidermoïde sous forme ulcéreuse plane de la commissure labiale
droite. (2)..... | 63 |
| Figure 15: Carcinome épidermoïde latéro-lingual gauche de forme ulcéreuse fissuraire. (2)
..... | 63 |
| Figure 16: Carcinome épidermoïde pelvi-lingual gauche dans sa forme ulcéreuse
endophytique. (2)..... | 64 |
| Figure 17: Carcinome épidermoïde végétant caractéristique, situé sur le bord lingual droit.
(2)..... | 65 |
| Figure 18: Carcinome épidermoïde du plancher lingual antérieur décrivant une allure
exophytique verruqueuse. (2)..... | 65 |
| Figure 19: Carcinome épidermoïde du voile du palais à forme endo-exophytique. (2)..... | 66 |
| Figure 20: Carcinome épidermoïde érosif de bord lingual gauche, à un stade précoce. (2) | 66 |
| Figure 21: Carcinome épidermoïde jugal droit évoluant sous forme nodulaire interstitielle.
(2)..... | 67 |
| Figure 22: Illustration présente dans un dépliant de la campagne de sensibilisation « Make
Sense ». (21,56)..... | 71 |
| Figure 23: Affiche de sensibilisation « Prendre le Cancer à la Gorge » dans le cadre du
programme de sensibilisation des cancers des VADS « Make Sense » en 2016. (21)..... | 72 |
| Figure 24: Affiche de sensibilisation de la campagne « Make Sense » depuis 2013, sur les
symptômes qui doivent alerter, passées trois semaines. (21,55,62)..... | 75 |
| Figure 25: Affiche de sensibilisation « Prendre le cancer à la gorge » dans le cadre du
programme « Make Sense » de 2015. (21)..... | 76 |
| Figure 26: Affiche d'information destinée à sensibiliser une population cible jeune sur
l'infection au papillomavirus. (Document personnel)..... | 79 |
| Figure 27: Affiche d'information visant à sensibiliser une population cible de plus de 50
ans sur les risques d'une consommation éthylique et/ou tabagique (Document personnel). | 80 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Différents grades de différenciation histologique d'une tumeur. (13)..... | 26 |
| Tableau 2: Comparatif des caractéristiques entre tumeurs bénigne et maligne. (5,14)..... | 27 |
| Tableau 3: Classification TNM pour le cancer des VADS. (13)..... | 29 |
| Tableau 4: Stadification des cancers des VADS. (13)..... | 30 |
| Tableau 5: Prévalence de l'infection orale par HPV et HR-HPV (%). (34)..... | 50 |
| Tableau 6: Principaux signes cliniques liés à leur topographie néoplasique. (53)..... | 70 |

Références bibliographiques

1. Anatomy and physiology of the oral cavity - Canadian Cancer Society [Internet]. www.cancer.ca. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/oral/anatomy-and-physiology/?region=on>
2. Gauzeran D. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. 2^e éd. Paris: Éd. CdP; 2014. (Mémento).
3. Squier CA, Kremer MJ. Biology of Oral Mucosa and Esophagus. JNCI Monogr. 1 oct 2001;2001(29):7-15.
4. Gauzeran D. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. 1^{re} éd. Paris: Editions CdP; 2007. (Mémento).
5. Depaep L. Tumeurs épithéliales malpighiennes (cours de deuxième cycle des études médicales). Factulé de médecine de Lyon Sud; 2011.
6. Riviere H. L. Normal oral histology. Paris: Quintessence Publishing Co; 2000.
7. Lexique de la Cytologie du col uterin [Internet]. [cité 1 févr 2017]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/lexique_cytologie_cervicale.html
8. Gale N., Pilch B.Z. et col. Epithelial precursor lesions, In World Health Organization. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours [Internet]. Lyon: IARC Press; 2005 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/>
9. Izumo T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. Int J Clin Oncol. 1 févr 2011;16(1):15-26.
10. Küffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). Oral Oncol. 1 févr 2002;38(2):125-30.
11. Types of tumours - Canadian Cancer Society [Internet]. www.cancer.ca. [cité 29 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/types-of-tumours/?region=on>
12. FMPMC-PS - Anatomie pathologique - Niveau PCEM2 [Internet]. [cité 13 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/index.html>
13. Crescenzi D, Radici M, Laus M, Croce A. TNM classification of oral cavity carcinomas: suggested modifications. Otolaryngol Pol. 69(4):18-27.
14. Rigau V. Critères morphologiques de distinction entre tumeurs bénignes et malignes. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes; 2007.
15. Tumeurs malignes de la cavité buccale - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/oral/oral-cancer/malignant-tumours/?region=on>

16. AJCC - Implementation of AJCC 8th Edition Cancer Staging System [Internet]. [cité 1 oct 2017]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/Implementation-of-AJCC-8th-Edition-Cancer-Staging-System.aspx>
17. Tarragano H, Ben Slama L, Missika P, Illouz B, Moyal F. Cancers de la cavité buccale [Internet]. 2008 [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1423258>
18. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012 - Shield - 2016 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21384/full>
19. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
20. OMS | Santé bucco-dentaire [Internet]. WHO. [cité 17 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/fr/>
21. Ressources - Make Sense Campaign [Internet]. [cité 6 oct 2017]. Disponible sur: <http://makesensecampaign.eu/fr/ressources/#Resources>
22. Centre Hospitalier de Montélimar dans la Drôme (Dépt 26) région Rhône-Alpes [Internet]. [cité 5 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.ch-montelimar.fr/>
23. Publications de Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2012. Publications de Institut National du Cancer; 2013.
24. What Are the Risk Factors for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers? [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
25. Oral cancer risk factors | Cancer Research UK [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oral-cancer/risk-factors#heading-Ten>
26. Tabac et risque des cancers [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Prevention-facteurs-risque/Le-tabac/Tabac-et-risque-des-cancers>
27. Consommation d'alcool et risque de cancers [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Prevention-facteurs-risque/Alcool/Consommation-d-alcool-et-risque-de-cancers#ind3315>
28. WHO | IARC Monographs Programme finds betel-quid and areca-nut chewing carcinogenic to humans [Internet]. WHO. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/priarc/en/>

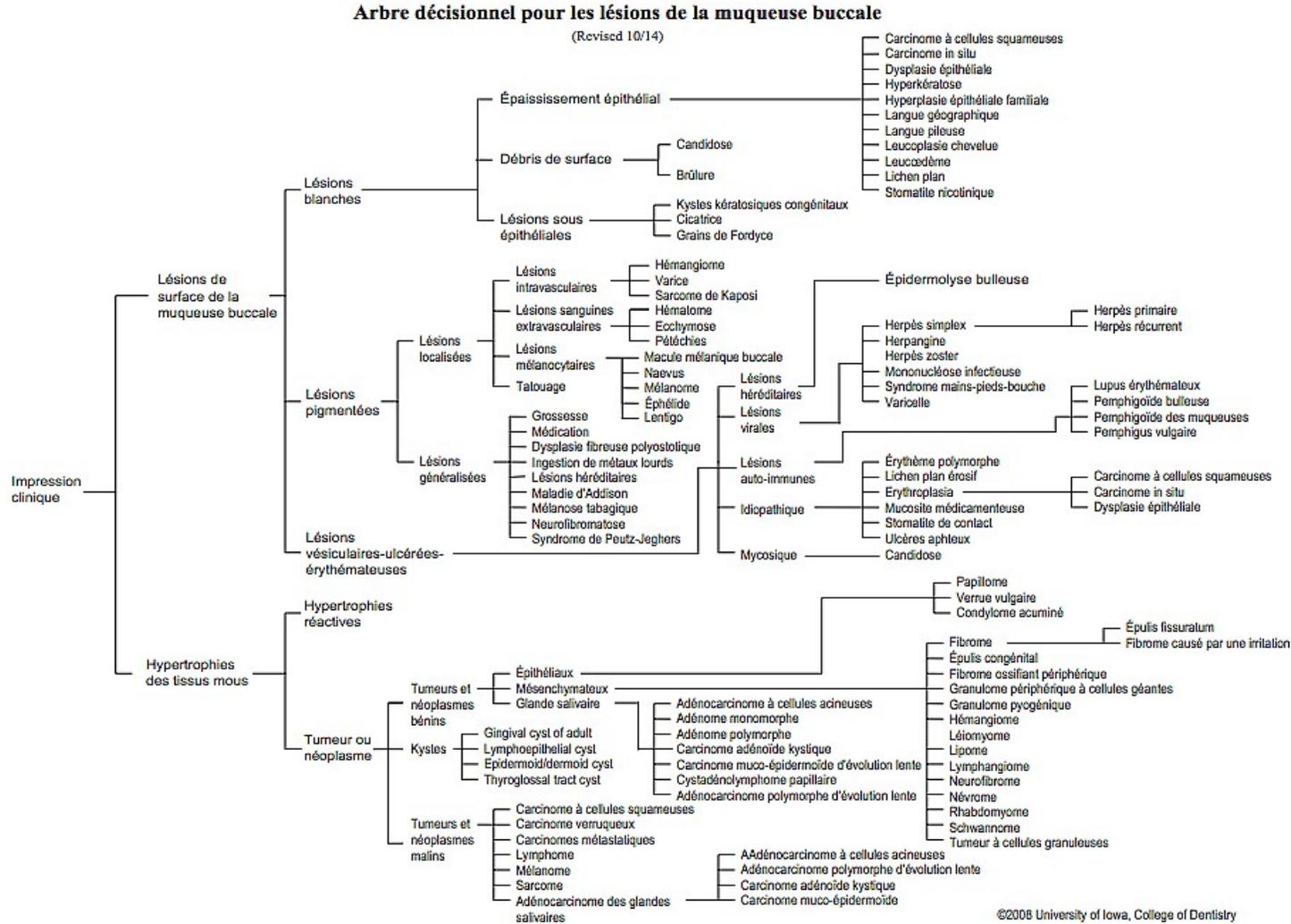
29. Skin Cancer [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur:
<https://www.cancer.org/cancer/skin-cancer.html>
30. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. déc 2016;42(6):327-36.
31. VPH - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 17 juin 2017].
Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/prevention-and-screening/be-aware/viruses-and-bacteria/human-papillomavirus-hpv/?region=on>
32. OMS | Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus [Internet]. WHO. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/fr/>
33. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 févr 2005;14(2):467-75.
34. Gooi Z, Chan JYK, Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 1 avr 2016;126(4):894-900.
35. HPV et cancer de l'oropharynx [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur:
<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Prevention-facteurs-risque/Les-agents-infectieux/Papillomavirus-humain-HPV-et-risque-de-certains-cancers/HPV-et-cancer-de-l-oropharynx>
36. The Prevalence and Incidence of Oral Human Papillomavirus In... : Sexually Transmitted Diseases [Internet]. LWW. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur:
http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2012/07000/The_Prevalence_and_Incidence_of_Oral_Human.13.aspx
37. Classification du CIRC par localisations cancéreuses | Cancer et environnement [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/479-Classification-par-localisations-cancereuses.ce.aspx#l%C3%A8vre>
38. Pathologies de la muqueuse buccale chez le sujet âgé en perte d'autonomie [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/273811685_Pathologies_de_la_muqueuse_buccale_chez_le_sujet_age_en_perte_d%27autonomie
39. Aubry P. Malnutrition protéino-énergétique et avitaminoses. Université de Bordeaux; 2009.
40. AICR. Food, nutrition, physical activity, and the Prevention of Cancer : a Global Perspective [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur:
http://preventcancer.aicr.org/site/Search?q=food%2C+nutrition%2C+%&btnG=Search&output=xml_no_dtd&client=convio_frontend&num=10&proxystylesheet=convio_frontend&oe=ISO-8859-1&ie=ISO-8859-1&ulang=&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&entqr=3&entqrm=0&wc=200&wc_mc=1&ud=1&site=aicr

41. Alimentation et augmentation du risque de cancers [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Prevention-facteurs-risque/Alimentation-nutrition-et-activite-physique/Facteurs-alimentaires-et-nutritionnels-augmentant-le-risque-de-cancers/alimentation-et-augmentation-du-risque-de-cancers#donnees>
42. de Carvalho MFF, Dourado MR, Fernandes IB, Araújo CTP, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol.* déc 2015;60(12):1750-5.
43. Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana Use and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 1 juin 2004;64(11):4049-54.
44. OMS | Tabagisme [Internet]. WHO. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr/>
45. INPES - La consommation d'alcool [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/consommation-alcool-france.asp>
46. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 1 juill 2010;363(1):24-35.
47. Inpes - Actualités 2015 - Le tabac en France : nouvelles données du Baromètre santé Inpes 2014 [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2015/013-tabac-donnees-barometre-2014.asp>
48. SFA - Société Française d'Alcoologie [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.sfalcoologie.asso.fr/>
49. Aide-mémoire / Infections à papillomavirus / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-papillomavirus/Aide-memoire>
50. Inpes - Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/20000/resultats-google-test.asp?recherche=guide+pratique&submit=Envoyer>
51. Recommandations Scores et échelles - Recommandations - Société Française de Dermatologie [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>
52. Orphanet: Syndrome de Plummer Vinson [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=54028

53. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer des voies aéro-digestives supérieures [Internet]. [cité 4 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_892164/fr/ald-n-30-cancer-des-voies-aero-digestives-superieures
54. Les otalgies (douleurs de l'oreille) - Service ORL Hôpital Lariboisière [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.orl-hopital-lariboisiere.com/otalgies-douleurs-oreille.html>
55. Activités en cours - Make Sense Campaign [Internet]. Make Sense Campaign. [cité 6 oct 2017]. Disponible sur: <http://makesensecampaign.eu/fr/activites-en-cours/>
56. Make Sense Campaign [Internet]. Make Sense Campaign. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur: <http://makesensecampaign.eu/en/>
57. Spot RADIO « APRÈS 45 ANS, LE FROTTIS C'EST SURTOUT PAS FINI » janvier 2017 - Audio Multimedia | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/view/full/157855>
58. « On se Ligue tous » - Spot TV [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: /article/34942_se-ligue-tous-contre-le-cancer-spot-tv
59. Cancerdusein.org - Le clip #RubanRose25 [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cancerdusein.org/octobre-rose/octobre-rose/le-clip-rubanrose25>
60. Semaine nationale de lutte contre le cancer [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: /article/31508_semaine-nationale-2016-loperation-je-me-ligue-contre-le-cancer-organisee-partout-en
61. Stevens M. Affichez le ruban rouge sur vos réseaux sociaux! [Internet]. Plate-Forme Prévention Sida. 2016 [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://preventionsida.org/2016/11/ruban-rougereseaux-sociaux/>
62. « Prendre le Cancer à la gorge » | ICM [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.icm.unicancer.fr/fr/actualite/prendre-le-cancer-la-gorge-1>

Annexe

Annexe 1 : Arbre décisionnel de diagnostic clinique différentiel des lésions muqueuses orales



Le carcinome épidermoïde oral : épidémiologie, facteurs de risque et stratégies de sensibilisation des populations à risque / **REBAI Sammy**.- p. 89 : ill. 33 ; réf. 62.

Domaines : Pathologie buccale – Chirurgie buccale.

Mots clés Rameau : Muqueuse orale – Etats pré-cancéreux, Muqueuse orale – Cancer, Bouche – Cancer – Epidémiologie, Muqueuse orale – Cancer – Facteurs de risque, Bouche – Cancer – Facteurs de risque, Education sanitaire.

Mots clés FmeSH : Tumeurs de la bouche – Epidémiologie, Tumeurs de la bouche – Prévention et contrôle, Etat pré-cancéreux, Education pour la santé.

Le carcinome épidermoïde oral est la lésion cancéreuse orale la plus fréquemment diagnostiquée aujourd'hui. Il s'agit bien entendu d'un enjeu de santé publique majeur puisque malheureusement son diagnostic est souvent tardif, imputé à une consultation retardée et/ou une méconnaissance du sujet, impliquant un pronostic défavorable pour le patient.

En fonction de l'exposition à un ou divers facteur(s) de risque avéré(s), le patient s'expose de manière plus importante au développement de cette pathologie. D'où l'importance de l'informer et de le sensibiliser aux symptômes les plus précoces qu'il pourrait développer.

Après quelques rappels épidémiologiques et un développement des facteurs de risque avérés, associés et ambigus, une illustration des diverses formes cliniques du carcinome épidermoïde oral a été développée, pour enfin aboutir à une réflexion sur deux outils de sensibilisation destinés à informer le patient. Dans notre région et plus largement sur le territoire français, il est exposé majoritairement à deux principales entités génératrices de cancers des voies aéro-digestives supérieures et donc de la cavité orale. Il est alors primordial de toujours cibler les populations selon leurs expositions : l'intoxication éthylo-tabagique (au delà de 50 ans) et le papillomavirus (dès le début de la vie adulte).

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Jean-Marie LANGLOIS

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Coralie LACHERETZ