



Intérêt l'autofluorescence tissulaire dans le dépistage du cancer buccal

Amaury Lindas

► To cite this version:

Amaury Lindas. Intérêt l'autofluorescence tissulaire dans le dépistage du cancer buccal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. hal-03297995

HAL Id: hal-03297995

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297995v1>

Submitted on 6 Oct 2025

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N°

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

par

Amaury LINDAS

Née le 08 mars 1991 à Nancy (54)

**INTERET DE L'AUTOFLUORESCENCE TISSULAIRE DANS LE
DEPISTAGE DU CANCER BUCCAL**

Présentée et soutenue publiquement le 20 février 2019

Examineurs de la thèse :

Pr C. STRAZIELLE

Professeur des Universités

Président/Directeur

Dr J. GUILLET-THIBAUT

Maître de Conférences des Universités

Co-directeur/Juge

Dr K. YASUKAWA

Maître de Conférences des Universités

Juge

Dr C. EGLOFF-JURAS

Assistante Hospitalo-Universitaire

Juge

Dr G. DOLIVET

Praticien Spécialisé de CLCC

Juge

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr ARTIS - Pr M. VIVIER

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur émérite : Pr M-P FILLEUL

Département Odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	<u>DROZ Dominique</u>	Maître de Conférences *
	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de Conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de Conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de Conférences *
	M.	LEFAURE Quentin	Assistant
Département Orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	Mme	DARSAT Claire	Assistante*
	M.	<u>EGLOFF Benoît</u>	Maître de Conférences *
	Mme	GREGOIRE Johanne	Assistante
Département Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	LAWTON Mathilde	Assistante
	Mme	<u>CLÉMENT Céline</u>	Maître de Conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Assistant *
Département Parodontologie Sous-section 57-01	Mme	NASREDDINE Greyce	Assistante
	M.	<u>AMBROSINI Pascal</u>	Professeur des Universités *
	Mme	BISSON Catherine	Maître de Conférences *
	M.	JOSEPH David	Maître de Conférences *
	M.	LACH Patrick	Assistant
	Mme	MAYER-COUPIN Florence	Assistante
Département Chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	PAOLI Nathalie	Enseignante univ. – Praticien attachée*
	Mme	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u>	Maître de Conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de Conférences
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de Conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Assistant*
	M.	HASNAOUI Nasr	Assistant
Département Biologie orale Sous-section 57-01	Mme	KICHENBRAND Charlène	Enseignante univ. – Praticien attachée*
	M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u>	Maître de Conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des Universités *
Département Dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Assistante*
	M.	<u>MORTIER Éric</u>	Professeur des Universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de Conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de Conférences *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Maître de Conférences
	M.	VINCENT Marin	Maître de Conférences*
	Mme	GEBHARD Cécile	Assistante
	M.	GEVREY Alexis	Assistant
Département Prothèses Sous-section 58-01	M.	GIESS Renaud	Assistant *
	M.	<u>DE MARCH Pascal</u>	Maître de Conférences
	M.	SCHOUVER Jacques	Maître de Conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences *
	Mme	CORNE Pascale	Maître de Conférences Associée *
	M.	CIESLAK Steve	Assistant
	M.	HIRTZ Pierre	Assistant *
	M.	MAILLET Maxime	Assistant
	Mme	MOEHREL Bethsabée	Assistante
	M.	VUILLAUME Florian	Assistant
Département Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme	<u>STRAZIELLE Catherine</u>	Professeur des Universités *
	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de Conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de Conférences

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 01/09/2018

Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'attend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A notre président et directeur de thèse,

Madame le Professeur Catherine Strazielle

Docteur en chirurgie-dentaire

Docteur en sciences neurologiques

Professeur des Universités

Responsable du département : Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux

Sous-section : Dentisterie restauratrice, endodontie, prothèses, fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement clinique et théorique que vous nous avez apporté durant toutes nos années d'études.

Nous sommes fiers d'avoir travaillé avec vous et de soutenir cette thèse.

Pour votre conception de la pédagogie et les connaissances que vous nous avez transmises, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre plus profond respect.

A notre co-directeur de thèse,

Madame le Docteur GUILLET-THIBAUT Julie

Docteur en chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en chirurgie orale

Maître de Conférences des Universités- Praticien Hospitalier

Ancien interne en chirurgie orale

Ancien assistant hospitalo-universitaire

Responsable du département : Chirurgie orale

**Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique,
Anesthésiologie et réanimation.**

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la co-direction de cette thèse.

*Nous vous remercions de l'écoute et de la sympathie dont vous avez fait preuve à
notre égard tout au long de nos études et pour le savoir que vous nous avez délivré.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université Paris Descartes

Qualification en Médecine Bucco-Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Sous-section : Chirurgie orale; parodontologie ; biologie orale

Responsable du département de Biologie Orale

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très sensibles à l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A notre juge,

Madame le Docteur Claire EGLOFF-JURAS

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste en Médecine Bucco-Dentaire

Ancienne interne en Médecine Bucco-Dentaire

Assistante Hospitalo-Universitaire

Sous-section : Chirurgie orale ; parodontologie ; biologie orale

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail en faisant partie de ce jury.

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre juge,

Monsieur le docteur en médecine Gilles DOLIVET

Praticien spécialiste des centres de lutte contre le cancer

Chirurgien cervico-faciale

**Habilité à Diriger des Recherches au Centre de Recherche en Automatique de
Nancy**

Chef du département de chirurgie oncologique de l'ICL.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos enseignements au cours de notre cursus ont été précieux.

Nous vous remercions du temps consacré à la lecture de cette thèse.

Permettez-nous d'exprimer ici toute notre reconnaissance et nos remerciements.

Sommaire

Liste des abréviations	13
Liste des figures	15
Liste des tableaux.....	17
Introduction.....	18
LE CANCER BUCCAL.....	20
1. Les cancers de la cavité buccale d'un point de vue anatomique	21
1.1 Définition de la cavité buccale	21
1.2 Limites de la cavité buccale.....	21
1.3 Principales localisations des cancers de la cavité buccale	22
2. Principaux facteurs de risque	24
2.1 Le tabac.....	24
2.2 L'alcool (éthanol)	25
2.3 Synergie éthylo-tabagique	25
2.4 Les facteurs nutritionnels.....	26
2.5 Les lésions précancéreuses	26
2.6 Le virus du papillome humain	28
2.7 Autres facteurs de risque du cancer de la cavité buccale.....	29
3. Dépistage, diagnostic et traitement	30
3.1 Histologie et anatomopathologie	30
3.2 Examen extra-oral et intra-oral	34
3.3 Outils de dépistage des cancers de la cavité buccale	37
3.4 Classification TNM des cancers de la cavité buccale	57
3.5 Traitements	59
4. Epidémiologie et prévention	62
4.1 Incidence et survie.....	62

4.2	Modification des facteurs de risque	63
4.3	Formation des chirurgiens dentiste.....	64
	L'AUTOFLUORESCENCE TISSULAIRE (VELSCOPE®)	66
1.	Historique de l'autofluorescence	67
2.	Principaux domaines de l'autofluorescence en cancérologie	69
2.1	En pneumologie.....	69
2.2	En ORL.....	69
2.3	En urologie	70
2.4	En gastro-entérologie	70
3.	Principes de la visualisation par fluorescence (VELscope®)	70
4.	Muqueuse buccale normale et variations anatomiques normales sous autofluorescence	73
5.	Tissus anormaux sous auto-fluorescence.....	76
6.	Rôles de l'autofluorescence directe en carcinologie orale	79
6.1	Dépistage des lésions cancéreuses et potentiellement malignes de la cavité buccale.....	79
6.2	Biopsie sous guidage optique.....	82
6.3	Délimitation des marges chirurgicales lors d'une intervention de résection.	82
6.4	Surveillance et suivi.....	86
7.	Avantages et inconvénients du VELscope®	90
	LE VELSCOPE® AU CABINET DENTAIRE.....	92
1.	Le dépistage du cancer buccal au sein d'un cabinet dentaire.....	93
1.1	Dépistage conventionnel du cancer de la cavité buccal	93
1.2	Efficacité du VELscope® comme complément de dépistage du cancer de la cavité buccale.....	94
2.	Réflexion sur la pertinence de l'appareil VELscope® dans l'exercice quotidien des chirurgiens-dentistes.....	100

3. Place du chirurgien-dentiste dans la détection précoce des cancers de la cavité bucca.....	102
4. Applications idéales du système VELscope® en cabinet dentaire.....	104
4.1 En tant que complément de dépistage	104
4.2 Lors de la découverte de patients atteints de pathologies de la muqueuse buccale.....	108
4.3 Au cours du suivi des patient avec une lésion potentiellement maligne/carcinome épidermoïde	113
Bibliographie.....	120

Liste des abréviations

AF: Autofluorescence

BCCA: *British Columbia Cancer Agency*

CE: Carcinome épidermoïde

CIS: Carcinome *in situ*

FAD : Flavine Adénine Dinucléotide

HPV: *Human papilloma virus*

INCa: Institut national du cancer

LB : Lumière blanche

LPC : Lésion précancéreuse

LPM : Lésion potentiellement maligne

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

N+: Présence d'un envahissement ganglionnaire

N-: Absence d'un envahissement ganglionnaire

OIN : *Oral intraepithelial neoplasia*

OR: Odds ratio

R+: Rupture capsulaire

R-: Absence d'une rupture capsulaire

TCO: Tomographie par cohérence optique

UV : Ultra-violet

VADS: Voies aéro-digestives supérieures

VELscope® : *Visually Enhanced Lesion scope*

VPN: Valeur prédictive négative

VPP: Valeur prédictive positive

Liste des figures

Figure 1 : Zones anatomiques de la cavité buccale

Figure 2 : Les cancers en fonction de leur localisation buccale et du sexe des individus (hommes et femmes) sur la période 2000-2005

Figure 3 : Coupe de la muqueuse buccale

Figure 4 : Matériel d'utilisation du système Vizilite®

Figure 5 : Matériel du système MicroLux/DL®

Figure 6 : Matériel du système Vizilite Plus® avec le système Tblue

Figure 7 : Visualisation d'une lésion suspecte sous chimioluminescence avec le système Vizilite®

Figure 8 : Photographie d'une lésion buccale dysplasique, image obtenue par TCO et sous microscope optique

Figure 9 : Photographie d'un carcinome épidermoïde, image obtenue par TCO et sous microscope optique

Figure 10 : Principe de la thérapie photodynamique

Figure 11 : Le mode d'action de la lumière fluorescente

Figure 12 : Plancher lingual sous lumière blanche et VELscope®

Figure 13 : Oropharynx sous lumière blanche et VELscope®

Figure 14 : Muqueuse jugale sous lumière blanche et VELscope®

Figure 15 : Lésion gingivale pigmentée sous lumière blanche et VELscope®

Figure 16 : Lésion dysplasique sous lumière blanche VELscope®

Figure 17 : Lésion dysplasique sous lumière blanche VELscope®

Figure 18 : Perte de fluorescence notable au niveau de la crête montrant une dysplasie

Figure 19 : L'inflammation causée par le lichen plan érosif entraîne une perte de la fluorescence

Figure 20 : Large zone de leucoplasie sous lumière blanche – la fluorescence guide vers les zones les plus préoccupantes

Figure 21 : Protocole de détermination des marges chirurgicales

Figure 22 : Délimitation de la tumeur sous lumière blanche

Figure 23 : Délimitation de la tumeur avec le VELscope®

Figure 24 : Images de lésions buccales utilisant la fluorescence

Figure 25 : Lésion récurrente sur la face ventrale gauche de la langue

Figure 26 : Examen à la lumière blanche révélant une lésion érythémateuse au niveau de la muqueuse buccale droite

Figure 27 : Examen sous fluorescence (VELscope®) montrant une perte de fluorescence délimitée dans la région rétro-molaire

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des lésions précancéreuses (LPC)

Tableau 2 : Les degrés de la dysplasie (trouble de la différenciation cellulaire) d'après la classification de l'OMS de 2005

Tableau 3 : Comparaison des deux techniques de biopsie : excisionnelle et incisionnelle

Tableau 4 : Technique de prélèvement lors d'une cytologie exfoliative

Tableau 5 : Technique de prélèvement lors d'une cytoponction

Tableau 6 : Classification des frottis, conclusions et conduite à tenir

Tableau 7 : Technique du test au bleu de toluidine

Tableau 8 : Technique d'utilisation du système Vizilite®

Tableau 9 : Technique d'utilisation du système Vizilite TBlue®

Tableau 10 : Tableau récapitulant les différents systèmes optiques de dépistage des cancers de la cavité buccale

Tableau 11 : Classification TNM des cancers buccaux de l'UICC (Genève, 1997)

Tableau 12 : Classification de la tumeur primitive des carcinomes de la cavité buccale (en rouge : modifications par rapport à la 7e version de la classification TNM)

Tableau 13 : Tableau récapitulant les altérations tissulaires et cellulaires qui influencent la perte de fluorescence au cours de la cancérogenèse.

Tableau 14 : Tableau résumant les essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de l'imagerie par autofluorescence (VELscope®) dans la détection des cancers oraux et des lésions potentiellement malignes.

Tableau 15 : Résumé des études qui utilisent le VELscope® dans la recherche de cas de carcinomes épidermoïdes / lésions potentiellement malignes

Introduction

De plus en plus de personnes sont touchées par les cancers de la cavité buccale.

Historiquement, le groupe « à risque » était celui des patients âgés de 40 ans et plus qui consommaient régulièrement du tabac et/ou de l'alcool.

Aujourd'hui, selon l' « oral cancer foundation », de plus en plus de jeunes, âgés de moins de 40 ans, apparemment en bonne santé développent un cancer de la cavité buccale.

Il est donc important pour les chirurgiens-dentistes de sensibiliser la population. Le groupe des personnes jeunes et en bonne santé nécessite une attention urgente à travers des dépistages réguliers du cancer de la cavité buccale.

Dès 1924, il a été découvert que l'autofluorescence des tissus organiques varie en fonction de leur intégrité.

Ainsi, cette propriété tissulaire demeure une technique utilisée pour faciliter la visualisation et le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses de la cavité buccale.

Le but de ce travail est d'étudier et analyser l'efficacité de la technologie VELscope® basée sur l'autofluorescence dans le dépistage des lésions potentiellement malignes et malignes de la cavité buccale et d'évaluer son bon usage et son utilité au sein d'un cabinet d'omnipraticien.

En première partie de ce travail, nous présenterons le cancer de la cavité buccale, ses principaux facteurs de risque, les examens de dépistage, les traitements et les moyens de prévention de cette maladie.

La technologie VELscope® (Visually Enhanced Lesion Scope) de visualisation par autofluorescence directe sera étudiée dans une seconde partie. Son principe de fonctionnement, son utilisation et ses différentes applications cliniques seront traités successivement.

Enfin, nous analyserons au travers de la littérature, l'intérêt de l'appareil VELscope® au sein d'un cabinet dentaire et étudierons ses applications possibles et idéales.

PREMIERE PARTIE

LE CANCER BUCCAL

1. Les cancers de la cavité buccale d'un point de vue anatomique (1,2)

1.1 Définition de la cavité buccale

La cavité buccale est une dénomination anatomique large regroupant plusieurs sous-régions.(1)

Elle appartient aux voies aéro-digestives supérieures (VADS) qui comprennent également le pharynx, le larynx et les cavités naso-sinusiennes.

Elle est divisée en deux parties par l'interposition des arcades alvéolo-dentaires :

- Le vestibule oral (en avant)
- La cavité orale (en arrière)

Elle constitue la partie initiale de l'appareil digestif où se fait l'insalivation, la mastication et la gustation des aliments. Elle joue également un rôle important dans la phonation.

1.2 Limites de la cavité buccale

Elle est limitée (**figure 1**) :

- En avant par la région labiale
- Latéralement par la région génienne (face interne des joues)
- En haut par le palais osseux ou palais dur
- En bas par le plancher buccal
- En arrière par la région tonsillaire (isthme du gosier et tonsilles palatines)

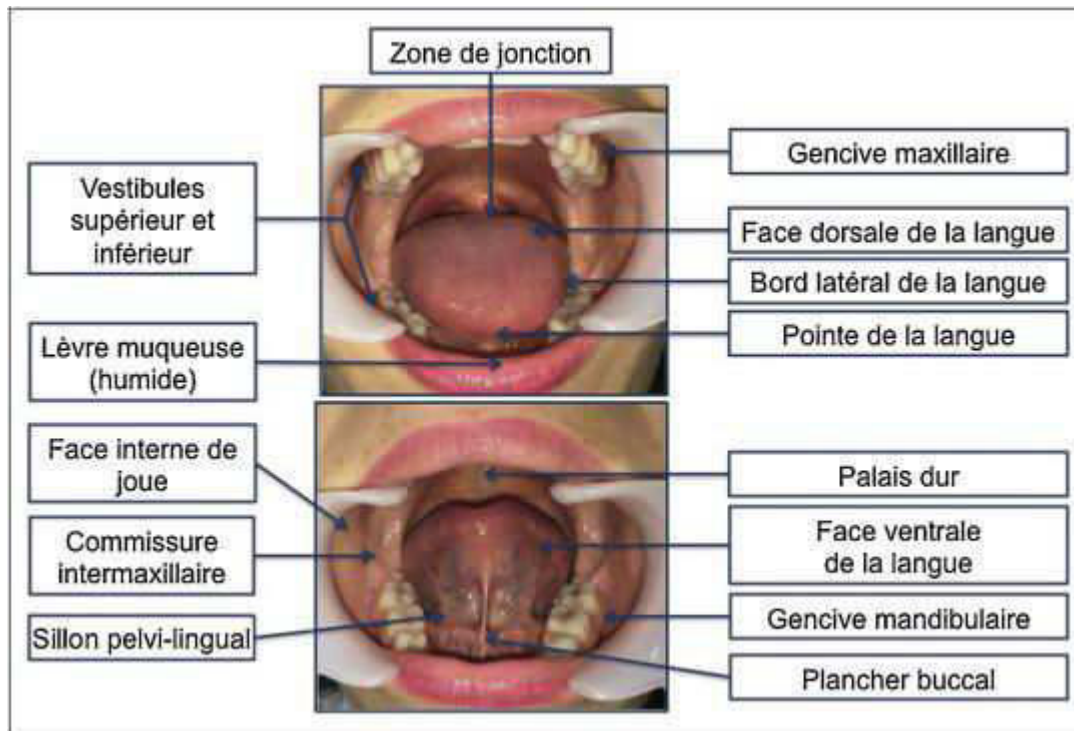


Figure 1 : Zones anatomiques de la cavité buccale (2)

1.3 Principales localisations des cancers de la cavité buccale

1.3.1 La langue mobile

Elle totalise 20 à 30 % des cas de cancer de la cavité buccale et représente les 2/3 antérieurs de la langue.

Elle comprend une pointe, un bord latéral ou libre, une face supérieure ou dorsale, une face ventrale ou inférieure. La « zone de jonction » se situe entre la langue mobile et la base de la langue. La base de la langue appartient à l'oropharynx et ne fait pas partie de la cavité buccale au sens strict.

1.3.2 Le plancher buccal

Il représente 20 à 30% des cancers de la cavité buccale et est la seconde localisation la plus fréquente.

On peut le diviser en 2 parties:

- Le plancher médian et antérieur:

Cette partie se situe sous la langue mobile et 90% des carcinomes du plancher siègent dans les 2 centimètres antérieurs du plancher médian.

- Le plancher latéral et postérieur :

Il est situé latéralement et sous la langue de chaque côté.

1.3.3 Autres localisations

Les cancers de la cavité buccale peuvent également siéger au niveau des lèvres muqueuses avec une prédominance au niveau de la lèvre inférieure.

D'autres zones comme la face interne des joues, la commissure intermaxillaire, les gencives ou le palais dur sont également concernés par ce cancer (**figure 2**).

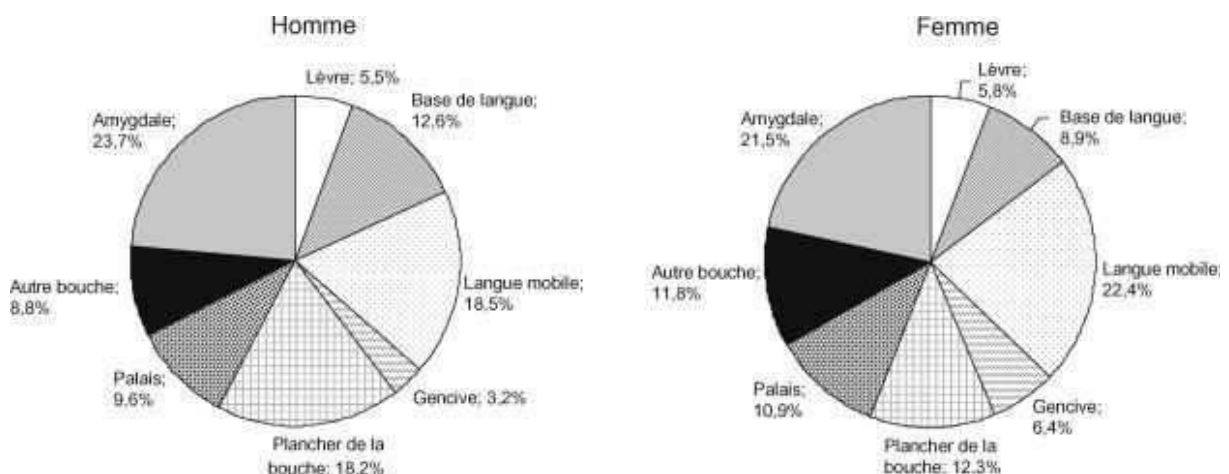


Figure 2 : Les cancers en fonction de leur localisation buccale et du sexe des individus (hommes et femmes) sur la période 2000-2005 (1)

2. Principaux facteurs de risque (3)

2.1 Le tabac

Le tabac est le principal agent étiologique du cancer de la cavité buccale.(4) Son rôle carcinogène est depuis longtemps prouvé.

La fumée de tabac comporte près de 4000 substances chimiques dont 4 principaux groupes de substances :

- La nicotine : elle n'a aucun rôle dans la carcinogénèse mais crée la très forte dépendance tabagique;
- L'acétaldéhyde : il représente le principal métabolite de l'éthanol;
- Les irritants (phénols, aldéhyde,...) : ce sont des agents mutagènes très délétères;
- Les goudrons : ils sont responsables de l'action cancérigène et contiennent deux types de puissants carcinogènes, les hydrocarbures aromatiques et les nitrosamines.

Le développement tumoral ne résulte pas d'un seul de ces composés, mais plutôt d'un mélange complexe de ces différents produits chimiques dans la fumée de tabac.

Le risque de développer une tumeur dans la cavité buccale est lié à 3 paramètres principaux :

- La dose de l'agent carcinogène : si le risque est de 1 chez le non-fumeur, il est de 1.52 avec une consommation journalière de 20 cigarettes et de 2.43 avec une consommation quotidienne supérieure à 40 cigarettes;(5)
- La durée du tabagisme;
- L'intensité de l'exposition au tabagisme qui peut être actif ou passif.

Le risque de développer un cancer de la cavité buccale est environ 5 à 10 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.(6)

Par la suite, nous verrons que ce risque chez les fumeurs est majoré par la consommation d'alcool.

2.2 L'alcool (éthanol)

L'éthanol contenu dans toutes les boissons alcoolisées a un effet carcinogène direct sur la muqueuse buccale.

En effet, de très nombreuses études ont fait l'objet de méta-analyses et établissent un lien convaincant entre la consommation régulière d'alcool et la survenue d'un carcinome épidermoïde (CE) des VADS, indépendamment de la consommation de tabac.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que plus de 75 à 80% des patients atteints d'un cancer de la cavité buccale buvaient de l'alcool de façon régulière et le risque carcinologique dépend de la quantité d'éthanol consommée quotidiennement.(7)

Une étude cas/témoins réalisée dans une population d'hommes non-fumeurs montre un risque relatif rapproché de 2,4 (*Odds-ratio* = OR) pour une consommation d'alcool inférieure à 30g/jour et de 4,4 pour une consommation supérieure ou égale à 70g/jour.(8)

2.3 Synergie éthylo-tabagique

De nombreux auteurs ont étudié l'interaction entre les deux facteurs de risque précédents, l'alcool et le tabac, et en on déduit qu'ils agissaient en synergie.(9)

Une étude montre que la combinaison des deux facteurs multiplie par 45 le risque de développer un cancer de la cavité buccale.(10)

Certains auteurs ont montré que la production d'acétaldéhyde augmentait lorsque alcool et tabac étaient associés, ce qui expliquerait en partie leur effet carcinogène synergique.(11)

En 2001, Howie et son équipe (12) ont démontré que l'éthanol augmentait la perméabilité de la muqueuse aux cancérrogènes, dont ceux de la fumée de tabac. L'alcool joue un rôle de solvant et facilite leur dissolution, leur pénétration et leur diffusion dans la muqueuse.

Ainsi, le tabac et l'alcool se renforcent réciproquement et le couple alcool-tabac est très souvent observé chez les malades atteints d'un cancer des VADS.

2.4 Les facteurs nutritionnels

Les recherches effectuées au cours de ces dernières années montrent l'influence de la nutrition sur le risque de survenue des cancers de la cavité buccale.

Dans une revue de littérature datant de 2012, la consommation de fruits et de légumes frais (OR variant de 0,34 à 0,67) ou de café (OR variant de 0,51 à 0,96) étaient associée à un risque moins élevé de développer un cancer de la cavité buccale.(13)

Par contre, la consommation de légumes cuits (OR variant de 1,9 à 3,8), d'aliments frits (OR de 1,1), ou de maté (OR de 2,1) était quant à elle associée à un risque plus élevé de développer un cancer de la cavité buccale.

Les flavinoïdes présents dans les fruits et les légumes frais possèdent des propriétés anti-oxydantes et semblent jouer un rôle protecteur vis-à-vis des cancers de la cavité buccale.

Le café semble contenir des composés chimiques ayant des effets anti-oxydants et anti-mutagènes. Le maté (infusion traditionnelle sud-américaine), au contraire, contient des oncogènes potentiels.

2.5 Les lésions précancéreuses

Selon l'OMS (1978), une lésion précancéreuse (LPC) est « un tissu morphologiquement altéré sur lequel les risques de transformation maligne sont plus grandes que sur un tissu homologue apparemment sain ».

La lésion précancéreuse doit toujours répondre à 3 critères :

- Précéder l'apparition du cancer ;
- Etre en rapport avec le cancer ;
- Etre différente du cancer.

Il faut être attentif dans la détection et la surveillance de ces lésions dites « précancéreuses » car 20% des cancers de la cavité buccale seraient secondaires à l'apparition de ces lésions.(14)

Ce sont des lésions chroniques de la muqueuse buccale qui peuvent régresser mais qui nécessitent une surveillance régulière tout au long de la vie.

Nous répertorions les principales lésions entrant dans la classification des lésions précancéreuses dans le tableau ci-dessous (**tableau 1**) :

Tableau 1 : Classification des lésions précancéreuses (2)

LPC	La leucoplasie	Le lichen plan	La leucoplasie proliférative verruqueuse	L'érythroplasie	La kératose actinique labiale
Définition /Clinique	Plaques blanches de la muqueuse buccale, indolores, non détachables au grattage et correspondant à une hyperkératose	Maladie inflammatoire chronique d'étiologie mal connue marquée par des phases de poussées inflammatoires et de quiescence.	Lésion rugueuse, souple à la palpation et qui touche surtout le sujet âgé.	Plaques rouges qui ne peuvent être imputables cliniquement ou histologiquement à une autre infection. Elle touche surtout le sujet âgé.	LPC affectant principalement la lèvre inférieure due à une exposition chronique aux rayonnements ultraviolets du soleil. Elle touche surtout les personnes âgées de 45 ans ou plus.
Formes cliniques/Aspects	2 formes cliniques : - Homogène, bien circonscrite - Hétérogène, plus à risque de transformation maligne (aspect nodulaire, érosif, voire verruqueux)	Lésions blanches en dehors des poussées et peuvent être limitées en plaque ou en nappe. Formes: - Non kératosique (érosif et bulleux) lors des poussées inflammatoires - Kératosique (atrophiques, hyperkératosiques, pigmentaires ou hypertrophiques) dans les lichens anciens ou à l'état post-lichénien	L'aspect peut aller d'un simple papillome bénin jusqu'au placard papillomateux étendu.	Plaques veloutées, rouges brillantes, uniformes, à limites nettes, souvent très étendues et indolores.	Son aspect initial est desquamatif réactionnel puis évolue vers une hyperkératose fissuraire.

Etiologie	Intoxication tabagique	Auto-immune à médiation cellulaire	Idiopathique	++Alcool	Exposition solaire, tabagisme
Traitement	Arrêt du tabac ; surveillance annuelle ; Exérèse si modification récente ou aspect suspect ; Restauration d'une hygiène correcte	Corticothérapie locale voire générale lors des poussées inflammatoires ; surveillance régulière	Exérèse itérative	Exérèse (quand elle est possible)	Arrêt du tabac, exérèse en cas de persistance lésionnelle (vermillonectomie)
Risque de dégénérescence maligne	5 à 20% (après plusieurs années d'évolution)	5% (rare)	Evolution en carcinome verruqueux ou épidermoïde quasiment systématique, guérison rare et difficile	Elevé	12 à 13%

2.6 Le virus du papillome humain

La responsabilité du papillomavirus (HPV) dans l'étiologie de certains cancers des voies aéro-digestives est maintenant reconnue. Une étude française de 2011 a montré que la prévalence des HPV était de 10,5% dans les cancers de la cavité buccale.(15)

Les papillomavirus sont de petits virus épithéliotropes extrêmement fréquents. Ils infectent les cellules basales de l'épithélium.

Les deux types d'HPV à haut risque oncogène les plus fréquemment rencontrés sont HPV-16 et HPV-18.(16)

Le rôle oncogène du HPV-16 dans la survenue du cancer de la cavité buccale est reconnu par le centre international de recherche contre le cancer depuis 2007.(17) Dans une étude réalisée cette même année, les patients porteurs d'HPV-16 avaient un risque 1,7 fois plus élevé de développer un cancer de la cavité buccale que les patients non-porteurs.(18)

Les femmes ayant des antécédents de carcinome du col utérin présentent un risque deux à quatre fois supérieur d'avoir un carcinome buccal. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la vaccination contre les HPV (les types 16 et 18 plus ou moins les types 6 et 11 selon le vaccin) est recommandée en France chez les

jeunes filles pour lutter contre le cancer du col de l'utérus. L'efficacité de ce vaccin sur la survenue de cancers des VADS n'est actuellement pas connue.(13)

2.7 Autres facteurs de risque du cancer de la cavité buccale

2.7.1 Les antécédents familiaux

Nous venons de voir que les facteurs de risque majeurs pour les cancers de la cavité orale sont la consommation d'alcool et de tabac mais récemment, une composante héréditaire a été évoquée.

Plusieurs études suggèrent aujourd'hui l'existence de ce risque.

Une étude cas-témoin réalisée à Porto Rico a montré que les sujets ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer de la cavité buccale présentaient un risque 2,6 fois plus élevé d'en développer un.(19)

Ainsi, une personne risquerait davantage de développer un carcinome épidermoïde dans la région de la tête et du cou si un membre au premier degré de sa famille (père, mère, frère, sœur, enfant) a reçu un diagnostic de CE de la tête ou du cou.(20)

2.7.2 La mauvaise hygiène bucco-dentaire

Une récente étude menée par des chercheurs de l'université de Glasgow dans 9 pays européens a montré que les patients ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire avaient un risque plus élevé de développer un cancer de la cavité buccale.

Cette étude a montré que les patients ayant une mauvaise hygiène orale (pas ou peu de brossage) et/ou une absence de soins avaient un risque plus élevé de développer un cancer des voies aéro-digestives supérieures, indépendamment des autres risques connus (alcool, tabac, ...).(21)

3. Dépistage, diagnostic et traitement

3.1 Histologie et anatomopathologie

3.1.1 Muqueuse buccale normale et dysplasique

La **muqueuse buccale normale** est constituée (**figure 3**) :

- D'un épithélium pavimenteux, stratifié ou malpighien (il comporte 3 couches cellulaires : une assise basale germinative, une couche de cellules épineuses, une couche pavimenteuse desquamante)
- D'une membrane basale (qui sépare l'épithélium du chorion sous-jacent)
- D'un chorion (tissu conjonctif lâche au sein duquel se trouvent les fibres de collagène, les fibres élastiques, les vaisseaux, les nerfs, les plasmocytes, les lymphocytes et les glandes salivaires accessoires).

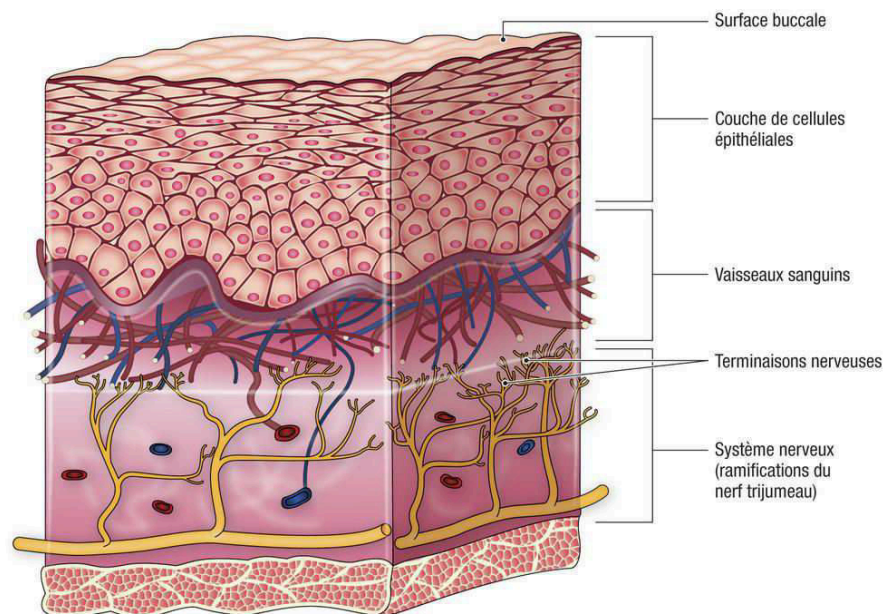


Figure 3 : Coupe de la muqueuse buccale (22)

Il existe 3 types fonctionnels de muqueuse buccale :

- La muqueuse masticatrice :

Elle tapisse le palais dur et les gencives.

Elle présente un épithélium kératinisé en surface, des papilles conjonctives hautes et denses et adhère fermement aux structures osseuses sous-jacentes.

- La muqueuse bordante :

Elle se retrouve au niveau du versant muqueux des lèvres, joues, vestibule, plancher buccal, face ventrale de la langue, palais mou.

Elle possède un épithélium non kératinisé et très souvent des glandes sous-muqueuses.

- La muqueuse spécialisée :

Elle se trouve au niveau de la face dorsale de la langue.

Elle est kératinisée et porte des papilles linguales gustatives spécialisées dans la fonction sensorielle.

Il est important d'introduire la notion de « dysplasie » car dans la plupart des cas, le développement des cancers de la cavité buccale se fait après l'évolution d'une dysplasie en carcinome *in situ* (CIS) évoluant ensuite vers un carcinome épidermoïde.

La **dysplasie** également appelée « *oral intraepithelial neoplasia* » (OIN) correspond à une altération générale de l'épithélium. Les cellules présentent différents degrés d'atypies et l'atteinte ne dépasse pas la membrane basale.

Le degré de la dysplasie est déterminé par:

- la hauteur de la zone épithéliale
- l'importance des atypies cellulaires
- l'aspect des mitoses

Le tableau 2 résume les 3 grades histologiques reconnus comme dysplasies épithéliales (OMS 2005) :

Tableau 2 : Les degrés de la dysplasie (trouble de la différenciation cellulaire)
d'après la classification de l'OMS de 2005 (23)

Dysplasie légère (OIN 1)	Lésion ne dépassant pas le tiers de la hauteur de l'épithélium, Atypies cellulaires discrètes, mitoses normales
Dysplasie modérée (OIN 2)	Lésion intéressant plus du tiers et jusqu'à 70% de la hauteur de l'épithélium. Atypies cellulaires modérées, mitoses normales ou anormales.
Dysplasie sévère (OIN 3) Carcinome <i>in situ</i>	Lésion supérieure à 70% de la hauteur de l'épithélium. Atypies cellulaires marquées, mitoses souvent anormales. Le terme CIS est employé quand toute la hauteur de l'épithélium est atteinte mais en présence d'une membrane basale encore intacte. Atypies cellulaires importantes

L'examen histologique est essentiel pour déterminer l'évolution de la dysplasie car c'est une lésion précancéreuse et un cancer peut se développer à n'importe quel stade.

Cependant, le potentiel de malignité est plus ou moins important en fonction de son stade de transformation.

3.1.2 Dysplasie et cancer (24)

Comme nous l'avons vu précédemment, la dysplasie épithéliale correspond à une lésion précancéreuse, limitée à l'épithélium. Elle correspond au stade initial de transformation maligne d'une lésion.

L'évolution de la dysplasie en carcinome invasif peut se produire de deux manières différentes:

- Par « dysplasie étagée » :

Cette évolution s'effectue par paliers successifs.

Les premières cellules atteintes concernent les cellules épithéliales (des cellules basales jusqu'à la surface), puis la membrane basale et enfin les tissus sous-jacents (chorion, plan osseux, musculaire, vaisseaux, nerfs).

La tumeur devient alors maligne et nous parlons de carcinome micro-invasif puis invasif.

- Par « dysplasie non étagée » :

Cette évolution ne s'effectue pas par paliers successifs et est plus fréquente que la précédente.

Il peut y avoir un passage direct d'une atteinte de la couche cellulaire basale et immédiatement supra-basale à l'envahissement du chorion sous-jacent.

Elle ne passe pas forcément par le stade de carcinome *in situ* et ne suit pas le processus de paliers décrit précédemment.

3.1.3 Histopathologie du carcinome épidermoïde (24)

Nous choisissons de ne traiter que ce type histologique car le carcinome épidermoïde représente 90% des cancers retrouvés dans la cavité buccale.

Ces cancers apparaissent en général *de novo*, mais ils peuvent également se développer sur des lésions précancéreuses pré-existantes.

Histologiquement, on note une invasion du tissu conjonctif par des cellules tumorales. En effet, une fois la membrane basale franchie, les cellules cancéreuses infiltrant le chorion puis l'ensemble des tissus adjacents (muscles,...).

Il existe 3 types histologiques différents selon le degré de kératinisation du carcinome :

- Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés :

Ces carcinomes sont le plus souvent kératinisés. La prolifération tumorale ressemble énormément à l'épithélium malpighien d'où ils proviennent. Les cellules sont intimement liées les unes aux autres par des ponts d'union intercellulaires.

- Les carcinomes épidermoïdes peu différenciés :

Ils sont le plus souvent peu kératinisés. Ils présentent une certaine activité mitotique et les cellules ont peu de ponts d'union entre elles.

- Les carcinomes épidermoïdes indifférenciés :

Il existe une grande activité mitotique au sein de ces carcinomes et les cellules immatures prédominent.

3.2 Examen extra-oral et intra-oral (25)

L'examen clinique de la cavité buccale est une procédure facile et rapide à réaliser. Il est indolore et ne demande pas beaucoup de matériel.

Souvent négligé, à tort, par les chirurgiens-dentistes, ces examens constituent un élément capital du diagnostic des cancers buccaux.

Un examen minutieux de la muqueuse buccale et des aires de drainage lymphatique devrait être systématiquement réalisé en pratique courante.

3.2.1 Examen extra-oral

Avant tout examen clinique, le praticien doit s'assurer d'avoir un bon accès aux structures cervicales (ouverture col de chemise, desserrement de la cravate,...).

Dans un premier temps, une observation de toute la face du patient est réalisée afin de noter toute asymétrie faciale, surtout dans la région cervicale et parotidienne.

Puis, le chirurgien-dentiste réalise une palpation des aires cervicales. Il doit faire preuve d'une grande vigilance car tout ganglion anormal (symptômes et dimension) peut être le signe d'un envahissement métastatique. Le chirurgien-dentiste devra exclure les autres causes infectieuses (grippe, infection dentaire) ou hématologiques.

Enfin, une observation visuelle, ainsi qu'une palpation des lèvres cutanées doit être réalisée. Le chirurgien-dentiste devra alors noter toute asymétrie ou induration.

3.2.2 Examen intra-oral

Cet examen est réalisé à l'aide d'un miroir, de gants, d'une source de lumière adéquate et d'une compresse.

Toute prothèse amovible doit être retirée avant de débiter l'examen intra-oral.

Nous allons décrire dans les parties suivantes les différentes structures à prendre en compte lors de cet examen.

3.2.2.1 Muqueuse labiale

Le chirurgien-dentiste demande tout d'abord au patient de fermer la bouche. Puis, il déplisse les lèvres muqueuses supérieures et inférieures et note toute anomalie, induration de la muqueuse.

3.2.2.2 Muqueuse jugale

Le chirurgien-dentiste tracte la muqueuse jugale à l'aide d'un miroir. Il inspecte et palpe cette zone de la commissure labiale à la commissure intermaxillaire et note toute variation de la pigmentation, une induration ou encore une variation de forme.

Cette zone est le siège de prédilection de nombreuses lésions précancéreuses.

3.2.2.3 Muqueuse gingivale

La gencive doit être examinée du côté labial, vestibulaire et palatin. Elle peut être associée à un sondage parodontal.

Le praticien doit noter toute excroissance ou anomalie de coloration ou pigmentation.

3.2.2.4 Face dorsale de la langue

Le patient tire la langue.

La face dorsale de la langue contient de nombreuses excroissances muqueuses de petites tailles : les papilles linguales. Selon leur forme, elles peuvent être filiformes, fongiformes, caliciformes ou encore foliées.

Le chirurgien-dentiste doit observer tout changement de texture, de coloration ou de symétrie. Cette surface est également palpée.

3.2.2.5 Face ventrale de la langue

Le chirurgien-dentiste tient délicatement la pointe de la langue à l'aide d'une compresse et la déplace vers le haut, la droite et la gauche afin d'examiner les bords latéraux.

La face ventrale de la langue doit être examinée attentivement car de nombreuses tumeurs malignes se manifestent dans cette zone.

En effet, deux tiers des cancers se développent sur la langue et préférentiellement au niveau des bords latéraux, à la jonction du tiers postérieur et des deux tiers antérieurs de la langue mobile ou sur la face ventrale. La face dorsale est plus rarement atteinte.(25)

Encore une fois, lors de l'observation et la palpation, toute variation anormale (induration, érythème,...) doit être notée. Les papilles foliées situées dans la partie postérieure de la face ventrale ne doivent pas être oubliées lors de l'examen.

3.2.2.6 Plancher buccal

Le patient place la pointe de sa langue sur son palais dur. A l'aide d'un miroir, le dentiste repousse délicatement la langue vers l'arrière. Il peut ainsi observer la partie postérieure du plancher buccal.

Ensuite, le praticien procède à la palpation du plancher buccal. La palpation s'effectue selon la technique bi-digitale avec un doigt en exo- et un autre en endo-buccal. A l'aide de son index, il palpe la partie postérieure du plancher, ainsi que la glande salivaire sous-maxillaire. Cette dernière est relativement grosse mais est mobile.

Toute variation anormale est répertoriée.

3.2.2.7 Palais

Une ouverture maximale de la cavité buccale est nécessaire à l'observation de cette dernière région. Elle comporte deux zones : le palais dur et le palais mou.

Lors de l'examen du palais mou, le patient sera amené à prononcer la lettre « A » pour observer son élévation.

Toute excroissance suspecte, variation de couleur de la muqueuse ou ulcération chronique ne devra pas être laissée au hasard.

Le palais mou peut être le siège d'excroissances bénignes (adénome pléomorphe) ou malignes (adénocarcinome, cylindrome).

3.3 Outils de dépistage des cancers de la cavité buccale (26)

Suite à l'examen clinique (exo et intra-buccal), le chirurgien-dentiste peut être amené à découvrir une lésion suspecte.

C'est ainsi qu'il peut avoir recours à un test diagnostique, comme une biopsie ou différents autres outils d'aide au diagnostic.

3.3.1 Place de la biopsie

3.3.1.1 Principe

La biopsie peut se définir comme un geste chirurgical consistant à prélever un fragment de tissu vivant par des moyens chirurgicaux dans le but de pratiquer un examen anatomopathologique.

L'examen microscopique du fragment prélevé permettra ensuite d'affirmer avec certitude le diagnostic de cancer.

Elle peut être réalisée au cabinet dentaire ou dans une structure hospitalière parfois plus adaptée.

Après la description du matériel, nous décrirons les deux types de biopsie les plus couramment réalisées ; la biopsie excisionnelle et la biopsie incisionnelle. Le choix de la technique dépendra de la taille de la lésion à analyser.

3.3.1.2 Indications et contre-indications de la biopsie

Indications :

- Établir ou confirmer le diagnostic d'une lésion suspecte
- Poser le diagnostic de pathologies infectieuses (tuberculose, syphilis, herpès,...)
- Poser le diagnostic de pathologies apparentées aux dermatoses (lichen plan, pemphigus,...)
- Poser le diagnostic de pathologies des glandes salivaires (adénomes pléomorphes, mucocèles, carcinomes adénoïdes kystiques,...)

Contre-indications :

- Risque hémorragique grave
- Risque d'essaimage et d'extension en tissu sain
- Risque d'aggravation d'un processus malin évolutif

3.3.1.3 Instrumentation

Le matériel nécessaire à la réalisation d'une biopsie contient :

- Des miroirs et écarteurs,
- Le matériel d'anesthésie locale
- Un manche et une lame de bistouri,
- Une précelle à mors plats,
- Le matériel de suture,
- Un flacon contenant un liquide fixateur.

Comparaison de deux techniques de prélèvement : la biopsie excisionnelle et la biopsie incisionnelle (**tableau 3**) :

- La biopsie excisionnelle (ou biopsie exérèse) permet de retirer complètement les tissus atteints. Il est préférable de la réaliser lorsque les lésions sont uniques, de petite taille (inférieure à 1 cm).
- La biopsie incisionnelle (ou biopsie partielle) permet un retrait partiel de la lésion. Elle est indiquée lorsque les lésions ont une dimension plus importante (supérieure à 1 centimètre).

Tableau 3 : Comparaison des deux techniques de biopsie : excisionnelle et incisionnelle (26)

Biopsie excisionnelle	Biopsie incisionnelle
Anesthésie locale (infiltration en dehors de la zone à inciser)	
Nettoyage de la lésion (compresse stérile imbibée de sérum physiologique)	
Incision franche au bistouri (lame n°15), perpendiculairement à la surface muqueuse, à 5/10 mm des limites de la lésion.	Incision franche au bistouri (lame n°15), perpendiculairement à la surface de la muqueuse, au niveau de la zone de transition lésion-muqueuse saine. Eviter les territoires nécrotiques (risque d'histologie non contributive)
Saisie du fragment à l'aide d'une pince sans griffe et décollement en profondeur à l'aide d'un bistouri ou de ciseaux à disséquer	
Hémostase par compression, sutures ou électrocoagulation	
Mise en place de repères afin d'orienter le prélèvement au laboratoire si besoin	
Le prélèvement est placé dans un flacon de 50cc contenant un liquide fixateur (fourni par le laboratoire)	
Envoi au laboratoire d'anatomopathologie avec une fiche de renseignements confidentiels	
Résultats obtenus en une semaine en moyenne (suivant le caractère urgent)	
Rendez-vous de contrôle : communication orale et écrite des résultats au patient et à son médecin référent	

3.3.2 Examens cytologiques (27)

La cytologie peut être définie comme l'étude microscopique de cellules en dehors de toute organisation tissulaire.

Cet examen de dépistage fait appel à deux techniques de prélèvement : la cytologie exfoliative et la cytoponction. Il peut être complété par une biopsie.

3.3.2.1 La cytologie exfoliative

- Principe :

Examen permettant le recueil par raclage des cellules exfoliées à la surface de la muqueuse.

Cette technique a été fondée en 2001 par Carpenter et Silverman. Ces derniers ont montré une tendance des cellules pré-néoplasiques à s'exfolier plus rapidement que les cellules normales.(28)

Le prélèvement est ensuite coloré, étalé sur une lame et analysé au microscope par l'anatomopathologiste.

- Indications et contre-indications :

Indications :

- Dépistage de lésions malignes
- Surveillance des lésions précancéreuses
- Surveillance d'un traitement anti-cancéreux et des récives après traitement anti-cancéreux
- Cas de lésions bulleuses
- En cas de contre-indication de la biopsie

Contre-indications :

- Lésions malignes évidentes (privilégier la biopsie)
- Lésions purement kératosiques (privilégier la biopsie)
- Lésions profondes
- Lésions surinfectées

- Technique de prélèvement (**tableau 4**) :

Tableau 4 : Technique de prélèvement lors d'une cytologie exfoliative (26)

Pas d'anesthésie au préalable
Nettoyage de la lésion (compresse stérile imbibée de sérum physiologique)
Raclage appuyé de la zone suspecte à l'aide d'un abaisse-langue ou écouvillon stérile
Etalement du prélèvement sur une lame de verre et fixation à l'aide d'une laque fixative (réaliser deux ou trois lames par lésion)
Identifier chaque lame (numéro du prélèvement et initiales du patient)
Envoi des lames au laboratoire avec fiche de renseignements cliniques

Nous pouvons également réaliser un frottis de la zone suspecte, puis mettre les cellules en suspension dans un liquide type ThinPrep®, comme pour les frottis gynécologiques.

3.3.2.2 La cytoponction :

- Principe :

Cette technique permet le prélèvement de cellules au sein d'un tissu tumoral ou kystique sans voie d'abord chirurgical. Le prélèvement est de meilleure qualité que celui récupéré lors d'une cytologie exfoliative.

- Indication :

Cet examen est peu utilisé et est essentiellement indiqué dans l'évolution tumorale d'adénopathies cervico-faciales ou de certaines affections des glandes salivaires.

- Technique de prélèvement (**tableau 5**):

Tableau 5 : Technique de prélèvement lors d'une cytoponction (26)

Anesthésie locale au point de pénétration de l'aiguille
Immobilisation de la lésion entre les doigts
Introduction de l'aiguille intra-musculaire au niveau de la lésion
Aspiration légère dans une seringue (20cc) du liquide cellulaire à analyser
Retrait de l'aiguille

Désadaptation seringue/aiguille et aspiration de 20cc d'air puis réadaptation seringue/aiguille
Etalement du prélèvement sur une lame et fixation à l'aide d'une laque
Envoi des lames au laboratoire avec fiche de renseignements cliniques

- Résultats :

Les prélèvements réalisés lors d'une cytologie exfoliative ou d'une cytoponction sont classés parmi 5 catégories (**tableau 6**). Ces classes correspondent aux critères de la cytodétection cancéreuse.(29)

Tableau 6: Classification des frottis, conclusions et conduite à tenir (29)

Classe d'appartenance du frottis	Critères de classification	Conclusions et conduite à tenir
Classe I	Exfoliation physiologique de cellules superficielles	Frottis normaux à renouveler en présence de facteurs de risque
Classe II	Desquamation de cellules profondes sous l'influence d'une inflammation	Phénomène inflammatoire Biopsie de confirmation
Classe III	Frottis dysplasique, cellules polymorphes, noyaux anormalement volumineux	LPC Indication de biopsie
Classe IV et V	Eléments cellulaires très polymorphes, atypies morphologiques et nucléaires	Evolution maligne Diagnostic et pronostic à confirmer

3.3.3 Le bleu de toluidine

3.3.3.1 Principe

Le test au bleu de toluidine (**tableau 7**) est une technique utilisée depuis longtemps comme moyen de coloration vitale pour identifier les cancers de la bouche. Il a été utilisée pour la première fois en 1963 par Richart R.M.(30).

Le bleu de toluidine est un colorant basique et non spécifique qui utilise le principe de la métachromasie. Son intensité varie selon la richesse en acide nucléique des cellules basophiles qui le captent. Le bleu de toluidine sera plus capté par les cellules néoplasiques (riches en acides nucléiques).

Le clinicien doit l'utiliser uniquement comme aide au diagnostic car ce colorant peut également être capté par des lésions bénignes comme les ulcérations chroniques ou les lésions traumatiques. Les lésions leucoplasiques captent en général peu ce colorant.

Une étude récente a montré que l'utilisation du bleu de toluidine en complément d'un examen visuel de routine permettait une meilleure détection des fibroses sous-muqueuses et améliorait légèrement la détection des leucoplasies chez les patients à haut risque de développer un cancer de la cavité buccale (tabagisme).(31)

3.3.3.2 Protocole

Tableau 7 : Technique du test au bleu de toluidine (26)

Application sur la lésion suspecte d'acide acétique à 1% en solution aqueuse
Rinçage à l'eau et séchage à l'air
Application de bleu de toluidine en solution aqueuse à 1% pendant 1 minute
Nouvelle application d'acide acétique à 1% pendant 1 minute
Rinçage avec un spray d'eau
Résultat : zones pathologiques colorées (bleu foncé), zones saines décolorées (bleu pâle)

Il est à noter que d'autres colorants vitaux existent comme le bleu de méthylène, le violet de gentiane ou le Lugol mais leur principe et la technique sont identiques à ceux du bleu de toluidine.

3.3.3.3 Indications

Le test au bleu de toluidine présente différentes indications :

- Aide au dépistage des lésions néoplasiques (diagnostic initial et diagnostic de récurrence après traitement) ;
- Guide la biopsie des lésions précancéreuses ;

- Guide les chirurgiens lors de l'exérèse des lésions malignes ;
- Permet le suivi des patients en rémission.

3.3.4 Les systèmes optiques de dépistage des cancers de la cavité buccale

Depuis quelques années, la nécessité de prévenir les cancers de la cavité buccale a permis de développer de nouvelles méthodes de diagnostic.

Les méthodes de diagnostic optique pour la cavité buccale (**tableau 10** pour récapitulatif en fin de chapitre) sont désormais disponibles pour les chirurgiens-dentistes et présentent 6 caractéristiques utiles :

- Elles sont non invasives ;
- Il y a une absence de radiation ionisante ;
- Elles sont adaptées au patient ;
- Elles permettent une information en temps réel ;
- Elles sont reproductibles ;
- Elles fournissent des images de surface et de sous-surface en haute résolution.

3.3.4.1 La chimioluminescence (Vizilite®, Vizilite® Plus, Microlux/DL®)

- Principe de la chimioluminescence :

Le terme « chimioluminescence » désigne la production de lumière à la suite d'une réaction chimique, avec une émission limitée de chaleur (luminescence).

L'emploi d'acide acétique pour l'examen visuel de la muqueuse à l'aide d'une lumière blanche (LB) conventionnelle est une technique utilisée depuis de nombreuses années dans le domaine de la gynécologie et de l'obstétrique pour la détection précoce du cancer du col de l'utérus. On l'appelle la colposcopie. Les lésions suspectes apparaissent blanc mat lorsqu'elles sont exposées sous cette lumière blanche.

Selon une étude d'Heber et coll., les tissus mous buccaux présentent des caractéristiques similaires à l'épithélium du col de l'utérus après un rinçage à l'acide acétique et une inspection visuelle sous un éclairage chimioluminescent.(32)

Pour la cavité buccale, ce système d'imagerie est utilisé depuis novembre 2001 et nécessite l'utilisation d'une lampe chimioluminescente spéciale : le *Vizilite®*, le *Vizilite® Plus* ou le *MicroLux DL®*.

L'utilisation d'acide acétique en complément de ces lampes est essentielle car il permet d'éliminer les débris, de perturber la barrière glycoprotéique située sur l'épithélium de surface et de dessécher les muqueuses.

La lumière pénètre alors mieux dans les tissus et les anomalies de la muqueuse sont alors mieux visualisées en raison de changements de leurs propriétés réfractives (33).

- Protocole d'utilisation des systèmes *Vizilite®*, *MicroLux/DL®* et *Vizilite Plus TBlue®*:

La chimioluminescence est utilisée en complément de l'examen conventionnel des muqueuses orales afin d'améliorer l'identification, l'évaluation et le suivi des lésions orales suspectes.

Tout d'abord, le patient est amené à se rincer la bouche pendant 60 secondes avec une solution d'acide acétique à 1%.

Puis, la cavité buccale peut être examinée par illumination chimioluminescente grâce à l'un des trois systèmes cités précédemment.

Pour le système *Vizilite®*, les longueurs d'onde sont comprises entre 430 et 580 nm. Les systèmes *Vizilite®* et *Vizilite® Plus* sont des systèmes jetables. La flexion du bâtonnet entraîne sa fracture interne qui libère deux produits. L'acide acétylsalicylique et le peroxyde d'hydrogène vont réagir entre eux et produire une lumière bleu-blanc persistante pendant 10 minutes (**figure 4** et **tableau 8**).



Figure 4 : Matériel d'utilisation du système Vizilite® (source : Google image)

Tableau 8 : Technique d'utilisation du système Vizilite® (34)

Réaliser un examen visuel standard de la cavité buccale avec recensement et photographies de toutes les lésions suspectes.
Le patient doit réaliser un bain de bouche avec une solution d'acide acétique à 1% pendant 1 minute.
Plier la capsule pour briser le flacon en verre, de sorte que les produits chimiques réagissent entre eux et produisent une lumière blanc bleutée d'une longueur d'onde comprise entre 430 et 580 nm.
Assembler la capsule illuminée au rétracteur (étui + manche)
Rechercher la présence de lésions acidophiles à l'aide de la lampe chimioluminescente (l'examen doit être réalisé dans un environnement sombre, en diminuant l'intensité de la lumière ambiante ou en utilisant des lunettes Vizilite® Plus équipées de lentilles qui permettent de filtrer la lumière ambiante)
Jeter le dispositif Vizilite® après utilisation (10 minutes)

Le système MicroLux/DL® (**figure 5** et **tableau 9**) utilise une source lumineuse réutilisable, alimentée par une batterie.(35) C'est un système portable qui émet une lumière bleu-blanc avec une longueur d'onde comprise entre 410 et 710 nm (pics à 460 nm et 560 nm). Il est basé sur les mêmes principes que le système Vizilite®.



Figure 5 : Matériel du système MicroLux/DL® (source: Google image)

Depuis janvier 2005, le système Vizilite® Plus peut être associé au bleu de toluidine (Vizilite TBlue®) (**figure 6**). Cette association facilite la délimitation des lésions identifiées par chimioluminescence avec le système Vizilite®.

Le TBlue est un colorant métachromatique à base de bleu de toluidine utilisé pour marquer les lésions identifiées avec le système Vizilite®. Il permet une évaluation plus poussée et est utile lors du suivi des patients (évolution des lésions).

Le matériel est composé de trois écouvillons faciles à utiliser qui fournissent la coloration bleue et permettent de voir clairement les lésions identifiées par le système Vizilite®.

Ainsi, le bleu de toluidine produit une couleur bleue foncée qui facilite la visualisation et la délimitation de la zone positive chimioluminescente (**figure 7**).



Figure 6 : Matériel du système Vizilite® Plus avec le système Tblue (source : Google image)

Tableau 9 : Technique d'utilisation du système Vizilite TBlue® (35)

Réaliser un examen visuel standard avec recensement et photographies de toutes les lésions suspectes (nature et caractéristique des lésions)
Réaliser toutes les étapes du protocole Vizilite® (cf tableau 6)
Réaliser le protocole TBlue si la cause traumatique est exclue : <u>Etape 1</u> : Appliquer le premier écouvillon (acide acétique) sur toute la surface de la lésion et 2 cm autour de la lésion ; Frotter pendant 20 secondes ; Le patient se rince la bouche avec de l'eau <u>Etape 2</u> : Appliquer le deuxième écouvillon (Coloration bleue du TBlue) sur toute la surface de la lésion et 2 cm autour de la lésion ; Frotter pendant 20 secondes ; Le patient expectore la solution de coloration <u>Etape 3</u> : A l'aide d'un éclairage conventionnel, appliquer le troisième écouvillon (acide acétique) Frotter pendant 20 secondes sur toute la zone colorée en bleue (cette étape peut être répétée pour retirer les excès de colorant) Visualiser les taches restantes et noter les observations

- Intérêt de la chimioluminescence :

Selon de nombreuses études, la méthode de chimioluminescence augmenterait les distinctions visuelles entre les muqueuses normales et les lésions buccales blanches.(34,36)

Les cellules normales absorbent la lumière et apparaissent en lumière bleutée, foncée tandis que les cellules anormales réfléchissent la lumière avec un rapport noyau/cytoplasme élevé.

Les lésions hyper-kératinisées, hyper-parakératinisées et dysplasiques apparaissent d'un blanc distinct lorsqu'elles sont visualisées sous une lumière

diffusant des longueurs d'onde de faible énergie. Les zones où un infiltrat inflammatoire prédomine apparaissent également blanches.(37)

Ainsi, les signaux détectés peuvent être relatifs à l'épaisseur altérée de l'épithélium ou à la présence d'une densité supérieure du contenu nucléaire et de la matrice mitochondriale qui favorisent la réflexion de la lumière.(38)

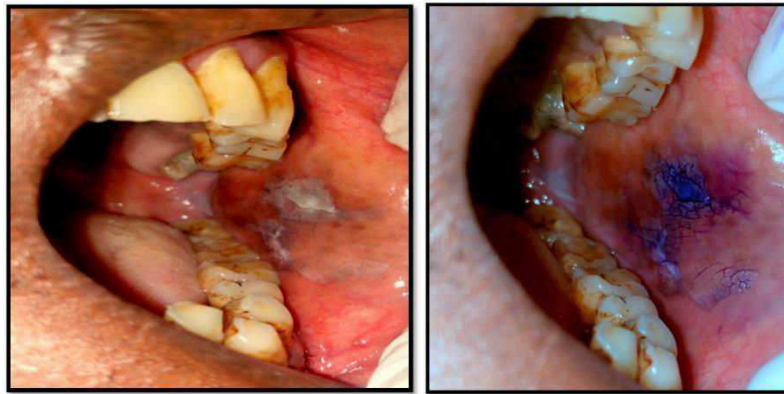


Figure 7 : Visualisation d'une lésion suspecte sous chimioluminescence avec le système Vizilite TBlue® (39)

Une étude réalisée chez des patients à risque a montré que la majorité des lésions présentant un diagnostic histologique de dysplasie ou de carcinome *in situ* étaient détectées et cartographiées grâce à cette association Vizilite®/bleu de toluidine.(40)

- Limites de la chimioluminescence:

De nombreuses études ont analysé cette technique mais les résultats restent subjectifs et parfois contradictoires.

Selon une étude portant sur le dépistage des cancers de la cavité buccale, l'utilisation du Vizilite® s'est avérée inefficace dans la détection des dysplasies ou des cancers de la cavité buccale.(41)

Certains chercheurs ont toutefois trouvé que le système Vizilite® permettait une amélioration de 60% de la visualisation des lésions, déjà détectées sous lumière blanche, mais ne permettait pas la détection de lésions supplémentaires.(34)

De la même façon, les lésions positives sont apparues plus lumineuses, plus nettes et plus petites comparées à un éclairage avec une lampe incandescente.(43)

Selon les auteurs, les observations ayant été faites à l'oeil nu, les résultats doivent être évalués avec prudence.

Epstein et coll. ont signalé que l'utilisation du Vizilite® permettait une amélioration de la luminosité et de la netteté des limites dans 61,8% des cas.(40)

Treize études ont utilisé le système Vizilite® pour analyser des plaques rouges et blanches suspectées d'être des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses.

Elles ont toutes rapportées une amélioration de la brillance et de la netteté des lésions leucoplasiques par rapport à l'inspection visuelle conventionnelle. Cependant, le Vizilite® n'améliorait pas l'observation de la texture et de la taille réelle de la lésion. (42)

Il existe toutefois un inconvénient majeur. Le Vizilite® est plus précis dans la détection des leucoplasies que des érythroplasies.

En effet, une étude a montré que seule la moitié des lésions érythroplasiques apparaissait blanche lorsqu'elles étaient exposées au système Vizilite®, contre 80% des leucoplasies.(44)

Bien que les lésions à la fois rouges et blanches montrent une luminosité et une netteté améliorées (45), certaines lésions orales potentiellement malignes uniquement rouges peuvent échapper au système Vizilite®. Cette technique ne doit donc pas être considérée comme exclusive.(46)

Une étude de Ram et Siar suggère que Vizilite® est non spécifique et peut entraîner de nombreuses biopsies inutiles.(47)

- Avantages et inconvénients de la chimioluminescence:

Avantages : (42)

- Facile à utiliser
- Fiabilité élevée
- Non toxique pour les tissus biologiques
- Bonne indication de la zone à biopsier
- Faible coût

- Acte non invasif (pas besoin d'anesthésie locale, sutures, pratiquement sans douleur)
- Dispositif jetable (pour le système Vizilite®), risque de contamination croisé réduit
- Obtention des résultats en temps réel

Inconvénients : (43)

- Goût
- Réalisation de l'examen dans un environnement sombre
- Persistance de la tache de coloration réalisée avec le TBlue pendant 4 à 6 heures
- Faible spécificité et taux élevé de faux-positifs
- Outils de dépistage et non outils de diagnostic
- Réflectance de la muqueuse produite par la lumière chimioluminescente
- Incapacité à mesurer objectivement les résultats trouvés

• Conclusion sur la chimioluminescence:

Bien que la chimioluminescence n'ait pas encore obtenu de preuves suffisantes sur son efficacité, de nombreux auteurs pensent que le système Vizilite® peut être considéré comme un outil complémentaire efficace dans le diagnostic des lésions précancéreuses et des cancers buccaux.(41)

Peu d'études suggèrent que le système Vizilite® serait utile dans le suivi et le contrôle des patients déjà traitées pour un cancer de la cavité buccale.(47)

Toutefois, une amélioration appropriée de cette technologie pourrait augmenter son efficacité et la rendre plus facilement disponible.

Le rôle de la lumière chimioluminescente combinée au bleu de toluidine devrait être mieux évalué et faire l'objet de nouvelles études.

3.3.4.2 Spectroscopie et imagerie par autofluorescence (AF) (VELscope®, Identafi®)

Ce processus permet de mesurer l'émission et l'absorption de différentes longueurs d'onde (différents spectres) de la lumière visible et invisible par les tissus.

Différents types de spectroscopie optique ont été étudiés dans le diagnostic des lésions buccales.

Toutes ces méthodes respectent un principe fondamental ; le spectre optique d'un tissu contient des informations sur la composition biochimique et/ou la structure du tissu et fournit donc des renseignements sur le diagnostic.

L'évolution maligne entraîne des modifications biochimiques et morphologiques. Ces changements perturbent l'absorption tissulaire, la fluorescence et les propriétés de diffusion.

Les informations biochimiques peuvent être obtenues en mesurant l'absorption/réflexion, la fluorescence ou les signaux de diffusion Raman.

La spectroscopie par autofluorescence utilise une source de lumière qui excite le tissu à l'aide d'une petite sonde à fibres optiques. Un spectrographe enregistre les spectres d'autofluorescence et les sauvegarde dans un ordinateur (spectroscopie ponctuelle). Les résultats sont ensuite analysés mathématiquement à l'aide d'un algorithme conçu pour détecter les anomalies tissulaires et classifier les lésions.(44)

Cliniquement, cette méthode n'est pas pratique pour une utilisation en tant que complément diagnostique car les mesures demandent beaucoup de temps. Il n'est pas possible de balayer toute la cavité buccale en utilisant la spectroscopie ponctuelle.

En plaçant la sonde sur les anomalies tissulaires, cette technique pourrait théoriquement être utilisée pour identifier les lésions tissulaires visibles. Pourtant, la littérature actuelle montre que même si la spectroscopie par autofluorescence permet de distinguer les tissus anormaux des tissus sains, elle n'est pas assez spécifique pour classer les différents types de lésions.(45,46)

L'imagerie par autofluorescence permet quant à elle l'enregistrement de grandes zones de fluorescence tissulaire. Elle n'enregistre pas de données spectrales spécifiques, mais permet d'observer les variations de fluorescence tissulaire (variations de couleur).

Cette technique s'appuie sur les méthodes utilisées dans l'observation indirecte de la fluorescence au moyen d'une caméra ou d'un appareil photo. Les progrès récents de

la technologie permettent maintenant la visualisation directe de la fluorescence tissulaire.

L'imagerie par autofluorescence permet de distinguer les lésions orales de la muqueuse buccale saine mais, comme la spectroscopie par autofluorescence, elle semble moins efficace pour l'identification et la classification des différentes lésions.(47)

Sur la base de ce concept, un système de détection à base de lumière, appelé VELscope® (*Visually Enhanced Lesion Scope*, LED Dental, White Rock, British Columbia, Canada) a récemment été mis au point. L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA : Food and Drug Administration) autorise son utilisation dans la cavité buccale.

Cette nouvelle technologie permet aux cliniciens de scanner l'ensemble de la cavité buccale rapidement et facilement.(44)

La deuxième partie de notre ouvrage sera consacrée à cette technologie.

Tableau 10 : Tableau récapitulant les différents systèmes optiques de dépistage des cancers de la cavité buccale (48)

Nom commercial	Société	Principe de fonctionnement	Caractéristiques
VELscope®	LED Dental Inc	Emission de lumière bleue Le clinicien visualise la cavité buccale à travers la lentille du VELscope®	Sans fil, portable Connexion à un appareil photo numérique possible Utilise la lumière bleue pour stimuler la fluorescence tissulaire naturelle Absence de produit de contraste
Identafi®	DentalEZ group StarDental	Emission de 3 différents types de lumière Lumière bleue, LB et lumière ambrée Le clinicien visualise les différences de coloration des tissus en utilisant les différents modes de lumière	Sans fil, portable Possibilité d'examiner la vascularisation des tissus Absence de produit de contraste

Vizilite Plus®	ZILA Pharmaceutical Inc.	Emission d'une source lumineuse blanc-bleutée de basse énergie Le clinicien active la source lumineuse en brisant la capsule et en l'assemblant au rétracteur	Sans fil, portable Demande un pré-rinçage de 30 secondes à l'acide acétique Peut être utilisé conjointement avec le TBlue (colorant au bleu de Toluidine)
Microlux/DL®	AdDent Incorporated	Emission d'une source lumineuse blanc-bleutée Le clinicien visualise les lésions blanches	Sans fil, portable Demande un pré-rinçage de 60 secondes à l'acide acétique

3.3.4.3 Photosensibilisants

Les photosensibilisants sont des substances chimiques ou médicamenteuses administrés dans l'organisme. Ils peuvent être topiques ou systémiques.

Les photosensibilisants peuvent servir à identifier et à délimiter microscopiquement les zones de changement. On parle alors de « photo-diagnostic ». Ils sont sélectionnés suivant leur capacité à s'accumuler dans les cellules cancéreuses et émettent une fluorescence sous des longueurs d'onde spécifiques.(49)

Cette approche permet de cartographier en 3D la surface épithéliale et la limite sous-épithéliale. Elle permet également de contrôler les surfaces étendues. Enfin, la lésion photosensibilisée peut être photodétruite.

Les photosensibilisants prometteurs pour la photodétection sont l'hexilaminolévulinate (Hexvix), l'acide aminolévulinique (Levulan), l'aminolévulinate de méthyle (Metvix), le porfimère sodique et le méta-tétra (hydroxyphényl).(50,51)

Une étude récente utilisant des agents fluorescents ciblés à facteur de croissance épidermique a donné des résultats encourageants. Ils étaient appliqués de façon topique sur les lésions de la muqueuse buccale et étaient combinés aux techniques d'imagerie *in vivo*. Ils permettaient non seulement de localiser les tumeurs avec grande précision (délimitation des marges) mais aussi de guider le chirurgien lors d'une biopsie.(52)

3.3.4.4 Tomographie par cohérence optique (TCO)

La tomographie par cohérence optique (ou OCT de l'anglais « Optical coherence tomography ») représente l'une des innovations majeures de ces dix dernières années dans le domaine de l'imagerie médicale.

Il s'agit d'une technique d'imagerie analogue à l'échographie mais reposant sur l'utilisation des propriétés de la lumière plutôt que des ultrasons.

La TCO a été introduite en 1991 par Huang et al. (53) et est utilisée principalement en ophtalmologie afin d'observer les pathologies affectant la rétine.(54)

La TCO est basé sur le principe de l'interférométrie à faible cohérence. Elle utilise la lumière rouge et infrarouge afin d'obtenir *in vivo* et en temps réel des images de haute résolution des tissus mous et solides de l'organisme. Une image non invasive des caractéristiques macroscopiques des structures épithéliales et sous-épithéliales (profondeur et épaisseur, aspect histopathologique et marges périphériques) est ainsi obtenue. Elle repose sur l'analyse de la lumière réfléchiée par les tissus et sur la création d'un signal d'interférence.

Elle est associée à une profondeur de pénétration de 2 à 3 mm, une résolution quasiment histologique (5-10µm), une visualisation d'image en temps réel et une capacité à obtenir des coupes transversales ainsi que des images tomographiques en 3D.

Cette méthode d'imagerie non invasive offre d'excellentes conditions aux dépistages et diagnostics du cancer buccal.

Avec une pénétration de 1-2mm, cette technologie est adaptée à la muqueuse buccale humaine dont la mince épaisseur est comprise entre 0,2 et 1mm.

Certains chercheurs se sont intéressés à l'utilité de la TCO dans la détection et le diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses de la cavité buccale.(55,56)

Pour les lésions dysplasiques, les images obtenues par TCO montraient un épaissement épithélial, une perte de la stratification épithéliale et un ralentissement de la croissance épithéliale (**figure 8**).

Pour les carcinomes épidermoïdes, les images obtenues par TCO se traduisaient par une absence ou une fragilisation de la membrane basale, une grande variation de l'épaisseur de la couche épithéliale, ainsi qu'une invasion des couches sous-épithéliales (**figure 9**).

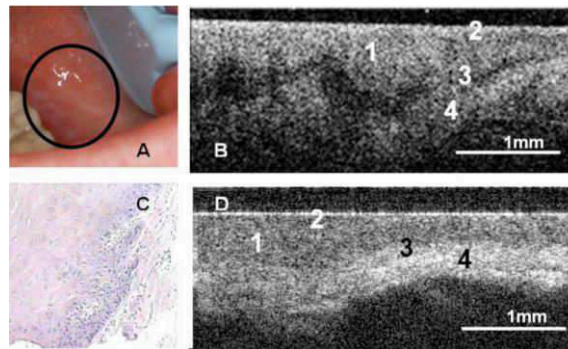


Figure 8 : Photographie d'une lésion buccale dysplasique, image obtenue par TCO et sous microscope optique (56)

(A) photographie de la muqueuse buccale dysplasique, (B) image obtenue par TCO *in vivo* de la muqueuse buccale dysplasique, (C) coloration à l'hématoxyline et à l'éosine de la muqueuse buccale dysplasique x10, (D) image obtenue par TCO *in vivo* de la muqueuse buccale normale, (1) épithélium pavimenteux stratifié, (2) couche épithéliale kératinisée, (3) membrane basale, (4) sous-muqueuse.

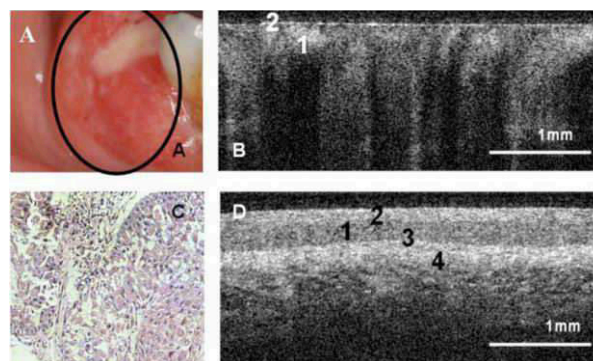


Figure 9 : Photographie d'un carcinome épidermoïde, image obtenue par TCO et sous microscope optique (56)

(A) photographie d'une crête alvéolaire présentant un carcinome épidermoïde, (B) image obtenue par TCO *in vivo* de la zone présentant un carcinome épidermoïde, (C) coloration à l'hématoxyline et à l'éosine du carcinome épidermoïde x10, (D) Image obtenue par TCO *in vivo* de la muqueuse alvéolaire normale, (1) Épithélium pavimenteux stratifié, (2) couche épithéliale kératinisée, (3) membrane basale, (4) sous-muqueuse.

Les données collectées par cette étude ont été analysées statistiquement et les résultats ont montré la capacité de la TCO *in vivo* à détecter et à diagnostiquer les lésions précancéreuses et cancéreuses de la cavité buccale.

Par exemple, la capacité de la TCO à détecter un carcinome *in situ* d'une autre pathologie donnait une sensibilité de 0.931 et une spécificité de 0.973.

La TCO pourrait ainsi devenir un outil très utile dans le diagnostic et la détection des lésions buccales, ainsi que la surveillance des lésions suspectes.

Grâce à sa technologie et ses évolutions à venir, la TCO pourrait éviter la réalisation de certaines biopsies, mieux définir les marges chirurgicales et fournir une évaluation en direct de l'efficacité des traitements contre le cancer.

3.3.5 Les tests génétiques

L'ADN prélevé suite à la réalisation d'une biopsie d'une leucoplasie (lésion pré cancéreuse de la cavité buccale) pourrait servir de marqueur pour déterminer le risque de transformation d'une tumeur bénigne en une tumeur maligne.

Une forte quantité d'ADN (aneuploïdie) pourrait indiquer un risque de malignité.(57)

3.4 Classification TNM des cancers de la cavité buccale

La classification TNM est une classification internationale proposée par le Dr Pierre Denoix, entre 1943 et 1952. Elle permet de classer les tumeurs en fonction de leur taille et de leur extension ganglionnaire et métastatique. Le T correspond à la taille de la tumeur, le N (pour node : ganglions en anglais) indique l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques et le M (pour métastase) indique la présence ou l'absence de métastases.(**tableau 11**) (58)

Tableau 11 : Classification TNM des cancers buccaux de l'UICC (Genève, 1997)
(58)

T (tumeur)	
T1	T ≤ 2 cm
T2	2 cm < T ≤ 4 cm
T3	T > 4 cm
T4	T envahissant les structures adjacentes (par exemple, corticale osseuse, musculature extrinsèque de la langue, sinus maxillaire, peau).
N (Nodes) adénopathies métastatiques	
N0	pas d'adénopathie métastatique
N1	N ≤ 3 cm unique, homo-latérale
N2	N ≤ 6 cm
N2a	3 cm < unique, homo-latérale ≤ 6 cm
N2b	multiples homo-latérales ≤ 6 cm
N2c	bilatérales ou contro-latérales ≤ 6 cm
N3	N > 6 cm
M (métastase)	
M0	Absence de métastase viscérale
M1	Présence de métastase viscérale

Des modifications ont été apportées en 2018 pour plus de précision concernant l'indice tumoral et notamment l'invasion en profondeur de la tumeur.(**tableau 12**)

Tableau 12 : Classification de la tumeur primitive des carcinomes de la cavité buccale (en rouge : modifications par rapport à la 7e version de la classification TNM)
(59)

T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et ≤ 5 mm d'invasion en profondeur
T2	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension et > 5 mm d'invasion en profondeur, mais ≤ 10 mm ou Tumeur dont sa plus grande dimension est > 2 cm mais ≤ 4 cm et ≤ 10 mm d'invasion en profondeur
T3	Tumeur > 4 cm dans sa plus grande dimension ou > 10 mm d'invasion en profondeur
T4a	Tumeur envahit la corticale osseuse mandibulaire ou le sinus maxillaire, ou la peau de la face
T4b	Tumeur envahit l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, ou engaine l'artère carotide interne

3.5 Traitements (60,61)

3.5.1 Chirurgie des cancers de la cavité buccale

Le traitement des cancers de la cavité orale est avant tout chirurgical.

C'est au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) que l'équipe statue au cas par cas sur le traitement le plus adapté à mettre en place.

La chirurgie est le plus souvent associée, pour les tumeurs localement avancées, à un traitement par radiothérapie ou radiochimiothérapie.

La chirurgie consiste en l'exérèse complète de la tumeur et des ganglions lymphatiques cervicaux de drainage (curage cervical). Elle peut être limitée ou étendue, plus ou moins conservatrice en fonction de l'étendue des lésions. La chirurgie ganglionnaire est à la fois exploratrice et thérapeutique. Elle peut être uni- ou bilatérale suivant la localisation de la tumeur. Cette ablation tumorale peut s'accompagner ou non d'une exérèse osseuse avec ou sans interruption de la continuité.

La pièce anatomique est alors analysée histologiquement. Les résultats détermineront si les marges de la résection ont été suffisantes. Si les marges sont insatisfaisantes, une reprise chirurgicale ou une radiothérapie sont possibles.

3.5.2 Radiothérapie

Selon le type, l'extension et la localisation de la tumeur, les traitements non chirurgicaux par radiothérapie ou chimiothérapie exclusives sont possibles mais dans la plupart des cas, ils sont associés à la chirurgie.

Les doses de la radiothérapie sont adaptées en fonction des résultats histologiques de la pièce opératoire.

La radiothérapie est dite « adjuvante », en complément de la chirurgie, afin de diminuer le risque de rechute locale. Elle va dépendre d'un grand nombre de facteurs tels que : la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire et les marges d'exérèse.

La radiothérapie couplée à la chimiothérapie est dite « radiochimiothérapie concomitante ». Elle est indiquée d'emblée pour les cas de tumeur avancée localement et inopérable.

La radiothérapie peut être indiquée comme alternative à la chirurgie dans certains cas :

- Tumeurs de petites tailles
- Tumeurs localement évoluées inopérables
- Chirurgie trop mutilante sur le plan fonctionnel
- Contre-indications opératoires
- Refus de la chirurgie par le patient

La radiothérapie atteint les cellules cancéreuses afin de détruire leur matériel génétique et ainsi empêcher leur multiplication.

Les séances de radiothérapie sont fractionnées afin de créer un différentiel entre les tissus sains et les tissus normaux. Les cellules saines peuvent ainsi se renouveler.

Généralement, la dose totale est de 60 à 70 Grays, étalée sur 7 semaines.

3.5.3 Chimiothérapie

La chimiothérapie vise à bloquer la croissance et la multiplication cellulaire. Les substances associées utilisées en oto-rhino-laryngologie sont essentiellement des dérivés du platine (Cis-platine et carboplatine), le 5-fluoro-uracile et les taxanes. Elles sont délivrées *per os* ou par voie intra-veineuse durant des cycles dont la durée et le nombre sont décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Il n'est pas prouvé que la chimiothérapie prolonge la survie et empêche ou ralentisse la dissémination métastatique.

La chimiothérapie peut être : (58)

- Adjuvante : lorsqu'elle est commencée après une chirurgie. Elle vise à diminuer les cellules cancéreuses restées dans l'organisme et prévenir d'éventuelle récurrence.

- Néo-adjuvante : lorsqu'elle est commencée avant la chirurgie. Son but est d'éviter un geste chirurgical ou de diminuer le volume de la tumeur en vue de la chirurgie.

3.5.4 Indications thérapeutiques (2,14,62)

Les indications thérapeutiques sont dépendantes de nombreux facteurs : l'aspect clinique de la tumeur, sa nature histologique, son degré de différenciation, la présence ou non d'adénopathies cervicales métastatiques.

Les tumeurs de stade précoce (stades I et II) sont souvent traitées par chirurgie, par voie transorale, peu invasive avec de bons résultats tant carcinologiques que fonctionnels.

Les tumeurs de stade avancé (stade III et IV) nécessitent l'association de plusieurs thérapeutiques. Le plus souvent, il s'agit d'une première chirurgie, large avec reconstruction et d'une radiothérapie post-opératoire, associée à une chimiothérapie concomitante pour les tumeurs à haut risque de récurrence.

La radio-chimiothérapie de première intention est plutôt réservée aux tumeurs non résecables, aux patients inopérables ou aux patients refusant une chirurgie lourde et ses séquelles.

Les indications peuvent schématiquement être regroupées de la manière suivante :(58)

Concernant la tumeur

- T1/T2 distantes des structures osseuses : chirurgie ou curiethérapie.
- T1/T2 proche de l'os : chirurgie.
- T3/T4 : chirurgie, si elle est localement possible, suivie d'une radiothérapie externe

En cas de contre-indication opératoire (état général du malade, âge, refus du patient): radiothérapie externe seule ou chimioradiothérapie concomitante.

Concernant les aires ganglionnaires

L'attitude décidée est celle qui correspond au traitement de la tumeur primitive :

- curage ganglionnaire si la chirurgie est décidée pour la tumeur primitive ;
- radiothérapie externe des aires de drainage lymphatique si une radiothérapie externe de la tumeur primitive est décidée ;
- curage ganglionnaire systématique en cas de curiethérapie sur la tumeur primitive en cas de N0. En revanche, en cas d'adénopathie palpable, la curiethérapie est généralement abandonnée au profit de la chirurgie qui traite dans le même temps la tumeur et les aires ganglionnaires.

4. Epidémiologie et prévention

4.1 Incidence et survie

Le cancer buccal est un problème majeur de santé publique. Il est considéré comme le 6^e type de cancer le plus commun à travers le monde. Il est associé à l'alcool, tabac et la chique de bétel.(63,64)

Les cancers de la cavité buccale représentent environ un tiers des tumeurs malignes des VADS. Les zones de localisation les plus courantes sont la langue mobile et le plancher buccal. Plus de 90% de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes.(14)

En France, environ 17000 nouveaux cas de cancers des VADS sont dénombrés par an avec un taux très élevé de décès (environ 10500).

En 2005, les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont chez l'homme et chez la femme, respectivement de 12,3 et de 3,0 cas pour 100 000 personnes-années.

L'incidence standardisée de ces cancers a diminué de 43% chez les hommes entre 1980 et 2005. Chez la femme, la tendance est inverse avec une augmentation de l'incidence de 52 % sur la même période.(1)

L'incidence du cancer buccal augmente encore actuellement à travers le monde. Les chances de guérison sont faibles et le taux de survie à 5 ans est proche des 50% dans la plupart des pays. Le diagnostic est souvent réalisé tardivement, 70% des cancers étant découverts au stade T3 ou T4. Les prises en charge en sont donc mutilantes et coûteuses.(65–67)

En France, les cancers des VADS représentent 10% environ de l'ensemble des cancers avec une répartition géographique inégale (départements de l'Ouest, Nord et Est les plus touchés) et une prépondérance masculine (90%).

Environ 20% des cancers des VADS trouveront une localisation secondaire. Au-delà de 5 ans, le risque de deuxième cancer devient plus important que le risque de récurrence de la tumeur initiale.(68)

A cinq ans, la survie est approximativement : (69)

- Selon le T :
 - T1/T2 : 45%
 - T3/T4 : 15% à 20%
- Selon le N :
 - N0 : 40%
 - N- :50%
 - N+ :25% (dont N+/R- :30% et N+/R+ :15%)

N- et N+ sont utilisés en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions. R+ et R- correspondent à l'existence ou non d'une rupture capsulaire.

4.2 Modification des facteurs de risque

Arrivé et al. ont réalisé en 2012 une revue systématique des facteurs de risque modifiables des cancers de la muqueuse buccale. (13)

Comme nous l'avons vu précédemment, les principaux facteurs de risque des cancers de la cavité buccale sont la consommation de tabac et d'alcool et leur effet synergique.

Le rôle oncogène du HPV 16 dans les cancers de la cavité buccale est reconnu par le Centre International de Recherche sur le Cancer depuis 2007.

L'exposition aux UV pourrait être en cause dans la survenue des lésions cancéreuses des lèvres, particulièrement chez les personnes ayant subi une greffe.

Une exposition professionnelle importante aux pesticides et à certains solvants a également été associée aux cancers de la cavité buccale.

En revanche, une diminution du risque de développer un cancer de la cavité buccale a été retrouvée chez les personnes ayant une alimentation variée, riche en fruits et légumes, consommant du café et effectuant des visites de contrôle régulières chez leur chirurgien-dentiste.

En France, les cancers de la cavité buccale sont aujourd'hui accessibles à une prévention primaire avec la mise en place de nombreuses actions de lutte contre la consommation d'alcool et le tabagisme.

Le Plan cancer 2014-2019 fait de la lutte contre les cancers liés au tabac une priorité en lançant le Programme national de réduction du tabagisme. Il a pour objectif de réduire la prévalence du tabagisme d'un tiers d'ici 10 ans.(70)

L'Assurance maladie accompagne l'arrêt du tabac, et rembourse, sur prescription médicale établie par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme, les traitements par substituts nicotiniques à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire.(70)

Certains autres programmes comme le programme de vaccination contre l'HPV, le Programme National Nutrition Santé et le Plan Obésité pourraient également s'avérer bénéfique sur le cancer de la cavité buccale.

Concernant la prévention secondaire, les professionnels de santé ont un rôle déterminant à jouer auprès des patients afin de dépister les lésions précancéreuses et invasives à un stade précoce.

4.3 Formation des chirurgiens dentiste

La mesure 17 du Plan Cancer de 2009-2013, insistait sur l'amélioration des connaissances en matière de détection précoce des cancers, et plus précisément ceux de la cavité buccale (mesure 17.3).

Plus récemment, l'Institut National du Cancer (INCa) a réalisé un guide de formation à l'attention des chirurgiens-dentistes accessible sur le site internet de l'INCa : www.e-cancer.fr. Ce guide répond à la mission d'information et de diffusion des connaissances et à l'action 2.22 du Plan Cancer 2014-2019 : « mettre à disposition des professionnels de premier recours des outils de bonnes pratiques pour l'organisation des parcours de soins en ambulatoire ».

Le guide permet de connaître :

- La démarche diagnostique et le bilan initial
- Le bilan et les soins complémentaires en oncologie
- Les principaux effets indésirables des traitements
- Les démarches à réaliser pour le suivi du patient

Des guides destinés aux patients concernant la prise en charge du cancer des voies aéro digestives supérieurs sont aussi disponibles sur le site :

- ALD n°30 – Guide patient (juin 2010) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-tete-et-du-cou>
- Guide les traitements des cancers des VADS : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Guides-patients>

Enfin, des modules de formation multimédia mise en ligne par l'INCa sont disponibles sur le site : <http://formation.e-cancer.fr/modules/accueil/>.

Les praticiens peuvent y trouver :

- La vidéo de l'examen buccal
- L'iconographie des différentes lésions qu'il est possible de rencontrer lors d'un examen buccal
- Les conduites à tenir en fonction de la nature de ces lésions

DEUXIEME PARTIE

L'AUTOFLUORESCENCE TISSULAIRE (VELSCOPE®)

1. Historique de l'autofluorescence

L'histoire de la fluorescence débute dans les années 30 où Suto met en évidence sur une pièce opératoire une fluorescence naturelle émise par le tissu tumoral, différente du tissu sain quand il est exposé aux ultraviolets.(71)

L'idée d'utiliser l'autofluorescence dans la détection des lésions malignes est issue d'une méthode médicale : la thérapie photodynamique, utilisée dans le traitement du cancer.(72)

La thérapie photodynamique consiste à mettre en contact le tissu pathologique avec une molécule photoactivable nommée photosensibilisateur.

Le photosensibilisateur est injecté et excité par une lumière d'une longueur d'onde appropriée puis réagit avec l'oxygène du tissu. Des espèces réactives oxygénées très toxiques sont alors produites localement et induisent la mort cellulaire et la destruction de la lésion cancéreuse. En s'accumulant dans les tissus malins, le photosensibilisateur peut également jouer un rôle dans le diagnostic du cancer (**figure 10**).

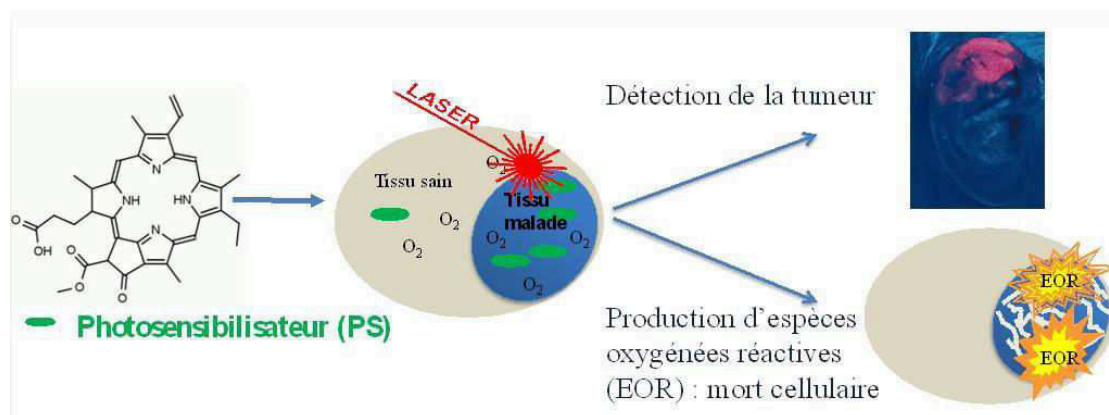


Figure 10 : Principe de la thérapie photodynamique (73)

L'utilisation de la fluorescence exogène dans le dépistage des tumeurs a été étudiée sur de nombreux organes.(74,75)

Dans les années 60, Lipson a montré que les lésions tumorales bronchiques devenaient fluorescentes quand elles étaient illuminées avec une lumière d'une certaine longueur d'onde.(76)

Dans les années 70, Doiron a fait la même constatation.(77)

Pour la cavité buccale, les chercheurs ont trouvé des résultats prometteurs.(78)

Cependant, toutes ces techniques nécessitaient préalablement l'injection de substances photosensibilisantes (hépatoporphyrine et dérivés).

L'utilisation de fluorophores exogènes présente de nombreux inconvénients :

- il faut attendre un certain temps après l'injection pour que le fluorophore atteigne son intensité maximale.

- l'injection des photosensibilisateurs laisse le patient temporairement sensible à la lumière ce qui peut alors affecter sa vie quotidienne.

- cette technique est peu pratique dans les dépistages réguliers des cancers de la cavité buccale (groupes de patients à haut risque).

- enfin, les photosensibilisateurs semblent être moins spécifiques que prévu.

L'autofluorescence est née à la fin des années 70. Les chercheurs ont découvert que l'autofluorescence (appelée aussi fluorescence naturelle ou endogène), considérée jusqu'alors comme un élément perturbateur, pouvait également être utile dans la détection du cancer.(79)

Dans les années suivantes, de nombreuses études ont été réalisées dans le but de développer de nouvelles méthodes de dépistage et d'améliorer le diagnostic des cancers de la cavité buccale.(80)

2. Principaux domaines de l'autofluorescence en cancérologie

Parmi l'ensemble des techniques réalisables, les méthodes optiques (photodiagnostic : proche ultra-violet (UV) au proche infra-rouge) présentent des caractéristiques importantes recherchées par les médecins.

Ces techniques présentent une grande sensibilité, des radiations non ionisantes et permettent la réalisation de mesures atraumatiques.

2.1 En pneumologie

La principale application de l'autofluorescence concerne la détection des cancers bronchiques. Cette technique augmente la sensibilité d'un facteur de 1,6 à 6 par rapport à l'endoscopie en lumière blanche.

Les tissus excités par un faisceau lumineux d'une longueur d'onde de 488nm permettent l'exploration de l'ensemble de l'arbre bronchique. L'autofluorescence permet la visualisation de la microstructure du réseau d'élastine du tissu sous-épithélial et ses altérations en regard des lésions précancéreuses et des carcinomes *in situ*.(81)

L'endoscopie sous autofluorescence permet une meilleure localisation des lésions précancéreuses superficielles et la possibilité de les mettre en évidence ouvre la porte à une chimio-prévention.

L'évolution des techniques d'endoscopie, en particulier l'écho-endoscopie, pourraient permettre de mieux évaluer la profondeur de l'envahissement tumoral, afin de choisir la stratégie thérapeutique adaptée.(82)

2.2 En ORL

Récemment, l'autofluorescence a montré son efficacité dans la visualisation en temps réel des glandes parathyroïdes dans la chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne. L'identification des glandes parathyroïdes peut s'avérer un vrai défi car ces glandes sont très petites, quelques millimètres à peine. L'imagerie de fluorescence pourrait devenir indispensable dans ce type de chirurgie. C'est une méthode rapide, sûre et non invasive. Les chercheurs montrent des résultats très

encourageants pour l'identification de ces glandes lors de l'intervention chirurgicale.(83,84)

2.3 En urologie

En urologie, l'autofluorescence induite par un rayonnement laser permet de détecter les carcinomes *in situ* vésicaux non visibles par cystoscopie sous lumière blanche.

Anidjar a étudié cette méthode sur 25 patients en utilisant trois lasers de longueur d'onde différente (308, 337 et 480 nm).

Les tumeurs vésicales étudiées, dont les carcinomes *in situ*, présentaient un spectre d'autofluorescence significativement différent de celui de la muqueuse vésicale normale en raison des différences dans l'expression du fluorophore endogène.(85)

2.4 En gastro-entérologie

L'injection de fluoroscéine par voie intra veineuse est nécessaire. Les principales applications sont: l'identification des néoplasies colo-rectales, l'exploration du système pancréatico-biliaire et la détection des lésions précancéreuses dans l'œsophage en cas de reflux gastro-oesophagiens.(81)

3. Principes de la visualisation par fluorescence (VELscope®)

Le principe de la visualisation par autofluorescence repose sur l'obtention d'une émission photonique après excitation des fluorophores tissulaires par un faisceau lumineux d'une longueur d'onde donnée.(65,86)

Le VELscope® a été mentionné pour la première fois par Lane et al. dans une étude qui avait pour but de différencier les lésions potentiellement malignes ou les carcinomes épidermoïdes de la muqueuse buccale saine.(87)

Le VELscope® est un appareil utilisé pour détecter les cancers buccaux. Il permet de visualiser directement la muqueuse buccale. Les tissus buccaux sont éclairés par une lumière bleue/violette présentant une longueur d'onde comprise entre 400 et 460 nm. Cette dernière pénètre la couche épithéliale et basale jusqu'au stroma et excite les fluorophores tissulaires du collagène et des cofacteurs d'oxydoréduction du système Flavine Adénine Dinucléotide/Nicotinamide Adénine Dinucléotide

Phosphate (FAD/NADPH) qui émettent une lumière verte. La fluorescence émise par la kératine et la fibrine apparaît vert clair et celle des porphyrines d'origine bactérienne orange.(65)

En effet, la lumière fluorescente invisible filtrée à partir de la lumière bleue donne une couleur fluorescente, vert pâle, aux tissus normaux (fluorescence conservée) et des couleurs se rapprochant des couleurs vertes foncées à noires pour les tissus anormaux (perte de fluorescence) (**figure 11**). (88)

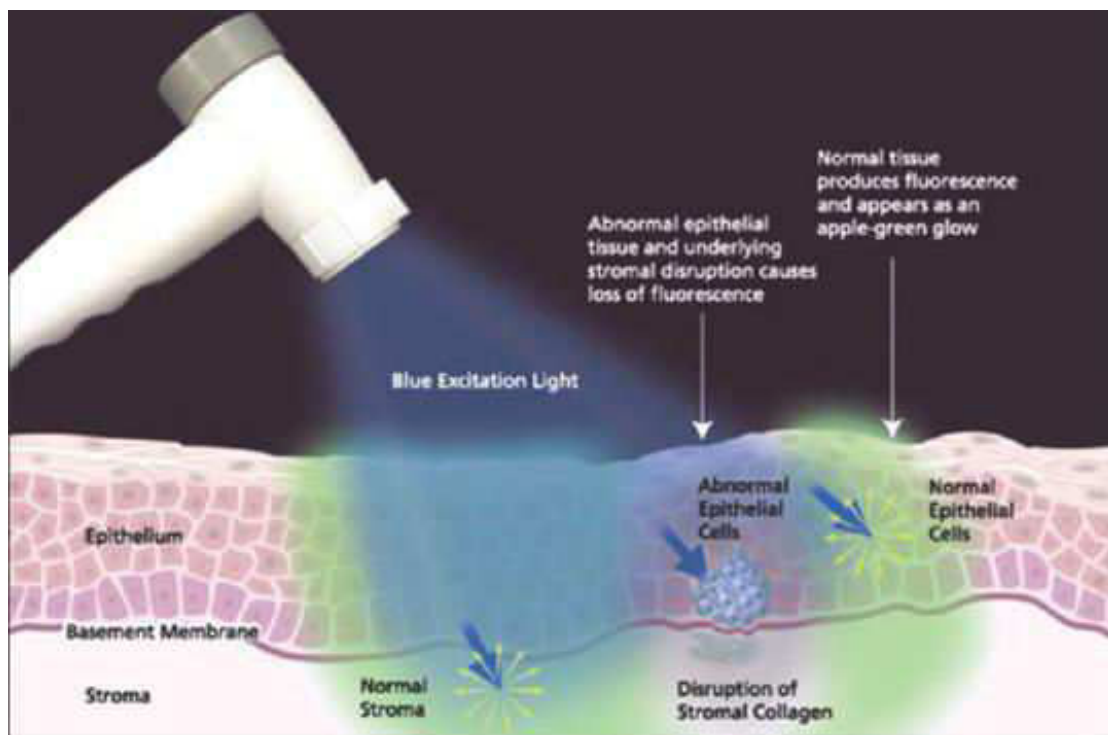


Figure 11 : Le mode d'action de la lumière fluorescente (89)

De multiples facteurs modifieront la fluorescence des tissus.

L'analyse de la lésion suspecte doit être faite en la comparant avec le tissu adjacent et le tissu situé dans la zone controlatérale qui sert ainsi de contrôle anatomique.

L'interaction de la lumière avec les tissus met en évidence des modifications de la structure et de l'activité métabolique des cellules qui les constituent.

La perte de fluorescence reflète des modifications dans la distribution intrinsèque des fluorophores, la dégradation de la matrice de collagène, une diminution de la concentration de FAD (flavine adénine dinucléotide) à cause du remodelage

tissulaire, une augmentation de l'activité métabolique des tissus et une absorption accrue de l'hémoglobine associée aux modifications néoplasiques.(65)

Les changements structuraux de l'épithélium et de la lamina propria associés au développement néoplasique (épaississement de l'épithélium, hyperchromatisme, augmentation du pléomorphisme cellulaire, augmentation de la microvascularisation) conduisent à une absorption ou une diffusion accrue de la lumière qui entraîne une altération de la fluorescence.(44,87)

Pourtant, ces modifications structurelles, cellulaires ne se limitent pas aux lésions malignes. En effet, de nombreuses lésions bénignes subissent également des modifications cellulaires qui s'accroissent lors de la visualisation par fluorescence.

Kordbach et son équipe ont essayé d'élucider les voies moléculaires associées aux propriétés de fluorescence des lésions potentiellement malignes (LPM) de la muqueuse orale à l'aide du VELscope® (autofluorescence directe).

Les résultats ont fourni des preuves moléculaires sur les voies cellulaires impliquées dans la perte de fluorescence, comme la réponse immunitaire, l'adhésion de cellule à cellule et de cellule à matrice extracellulaire, le remodelage du stroma et l'angiogénèse.

Par exemple, la perte de fluorescence chez les patients présentant une hyperplasie épithéliale était principalement due à des troubles de l'inflammation, de la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose. Pour les patients atteints de dysplasie épithéliale orale, celle-ci était principalement causée par l'inflammation, l'angiogénèse et le remodelage cellulaire.

Ainsi, le diagnostic différentiel ne pourra se faire sur la perte de fluorescence mais plutôt sur la présence ou non de troubles de la régulation du cycle cellulaire et des gènes liés à l'apoptose.(90)

4. Muqueuse buccale normale et variations anatomiques normales sous autofluorescence

L'autofluorescence repose sur 3 principes :

- la diffusion de la lumière lorsqu'elle interagit avec les tissus,
- la réflexion de la lumière à la surface du tissu
- l'absorption de la lumière par les composants tissulaires et sa ré-émission sous forme de lumière fluorescente.

La manière dont la lumière est absorbée, réfléchie ou diffusée dépend de la composition biochimique du tissu.(92)

La variation de la diffusion de la lumière peut différer selon les individus et les sites. Par exemple l'épithélium plus épais de la muqueuse buccale peut réduire la ré-émission de la lumière par rapport à l'épithélium non kératinisé du plancher buccal.(64,93,94)

Nous savons que l'autofluorescence des tissus est obtenue par les fluorophores produits naturellement dans les tissus humains (collagène, tryptophane, élastine, hémoglobine, NAD...). Lorsque les cellules interagissent avec la longueur d'onde d'une lumière particulière, elles s'excitent et ré-émettent de la lumière d'une longueur d'onde variable (produisant de la lumière). L'autofluorescence tissulaire résulte de l'émission de plusieurs fluorophores endogènes. Les principaux sont des co-enzymes cellulaires marqueurs du métabolisme (FAD, NAD) ainsi que des protéines fibreuses (élastines et collagène) formant la majeure partie de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif.

La forme du spectre d'émission est modifiée par l'importance de la vascularisation tissulaire (environ 415nm pour l'hémoglobine).

L'autofluorescence tissulaire va donc être dépendante de nombreux paramètres : le métabolisme cellulaire, la vascularisation et la structure de la matrice extra cellulaire.(81)

Au sein d'une muqueuse normale, la fluorescence émise sous lumière blanche et ultra-violette est prédominante en raison du collagène présent au sein du tissu

conjonctif. L'épithélium, quant à lui, a toujours une faible autofluorescence due aux NAD et FAD présents dans les cellules basales.

Il est important de bien comprendre et connaître à quoi ressemble les muqueuses orales avec le VELscope® afin de pouvoir apprécier correctement les muqueuses « anormales ». Le fabricant met en garde concernant des modifications anatomiques normales des muqueuses :

- La gencive attachée et les piliers amygdaliens antérieurs ont un aspect plus sombre.
- Les lésions pigmentaires apparaissent noires.
- Une inflammation apparaît sombre en raison d'une vascularisation importante.
- La cavité buccale est naturellement exposée à diverses irritations et inflammations chroniques. Ainsi, la muqueuse buccale, les faces latérales de la langue ou le palais dur peuvent présenter des zones plus sombres caractérisées généralement par des frontières mal définies.
- L'hyperkératose peut apparaître brillante en raison de la fluorescence de la kératine.

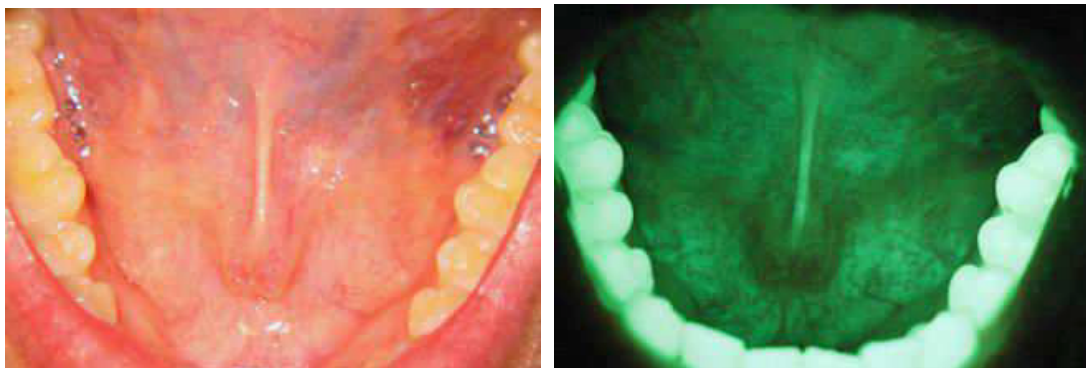


Figure 12 : Plancher lingual sous lumière blanche et VELscope® (95)

Nous pouvons noter dans cet exemple une zone plus sombre au niveau du plancher lingual correspondant aux glandes sublinguales bien vascularisées, provoquant une diminution de la fluorescence (**figure 12**).

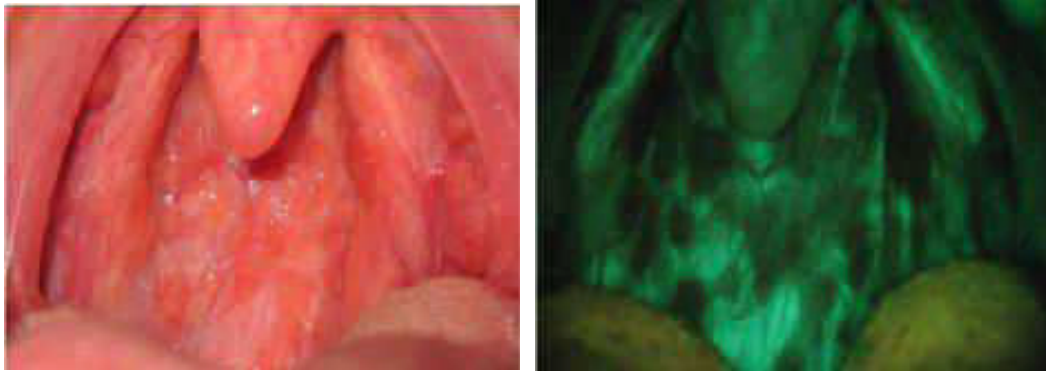


Figure 13 : Oropharynx sous lumière blanche et VELscope® (95)

L'oropharynx peut présenter un nombre variable d'agrégats lymphocytaires, qui en raison de leur structure tissulaire apparaissent plus sombre avec le VELscope® (**figure 13**).



Figure 14 : Muqueuse jugale sous lumière blanche et VELscope® (95)

La muqueuse buccale est le siège d'irritation/inflammation. Elle apparaît alors plus sombre par diminution de la fluorescence en raison de l'augmentation du flux sanguin (**figure 14**).



Figure 15 : Lésion gingivale pigmentée sous lumière blanche et VELscope® (95)

Les lésions pigmentées apparaîtront plus sombres tant sous lumière blanche que sous VELscope® car il y a une absorption de la lumière par les pigments. La perte de fluorescence aura alors la même taille et la même forme que la lésion pigmentée sous lumière blanche (**figure 15**).

L'examen clinique concomitant est donc primordial dans la lecture des images obtenues.

5. Tissus anormaux sous auto-fluorescence

Le tableau (**tableau 13**) et les figures (**figures 16-19**) présentés ci-dessous exposent les modifications tissulaires et cellulaires qui influencent la perte de fluorescence au cours de la cancérogénèse.

Tableau 13 : Tableau récapitulant les altérations tissulaires et cellulaires qui influencent la perte de fluorescence au cours de la cancérogénèse.(96)

La rupture des liaisons transversales du collagène et de la membrane basale par les métalloprotéinases matricielles entraîne une perte de fluorescence du collagène
L'augmentation de la diffusion nucléaire due aux modifications des noyaux cellulaires entraîne une baisse de la rétrodiffusion
Le métabolisme accru modifie les FAD et réduit l'intensité de la fluorescence
L'augmentation de la microvascularisation entraîne une plus grande absorption par l'hémoglobine
L'épaississement de l'épithélium conduit à une moins grande réflectance et rétrodiffusion



Figure 16 : Lésion dysplasique sous lumière blanche et VELscope® (97)



Figure 17 : Lésion dysplasique sous lumière blanche et VELscope® (97)

Il est donc important de mettre en relation l'examen clinique, les images obtenues par fluorescence et l'expérience du clinicien (localisation « à haut risque » : par exemple la face ventrale/latérale de la langue, la forme irrégulière ou asymétrique, le caractère étendu et la présence unilatérale de la lésion...) (**figures 16-19**). (98)



Figure 18 : Perte de fluorescence notable au niveau de la crête montrant une dysplasie (95)

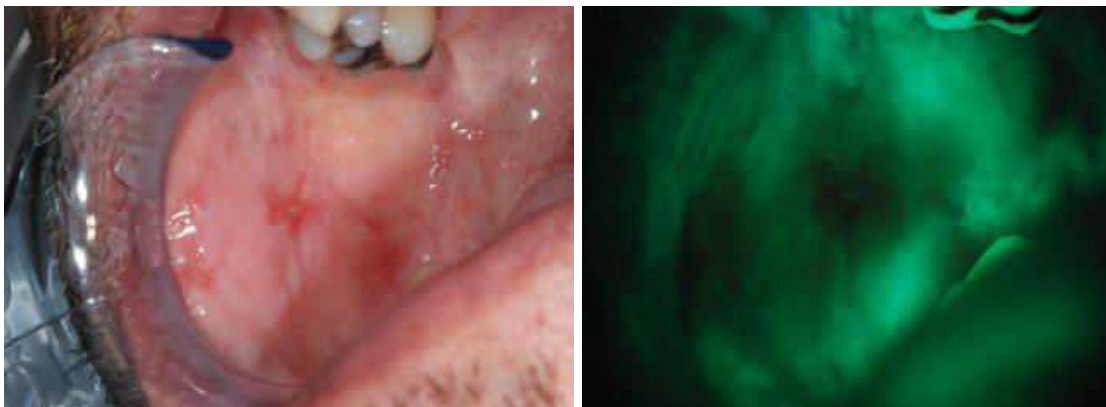


Figure 19 : L'inflammation causée par le lichen plan érosif entraîne une perte de la fluorescence (95)

6. Rôles de l'autofluorescence directe en carcinologie orale

6.1 Dépistage des lésions cancéreuses et potentiellement malignes de la cavité buccale

Il a été démontré que l'intensité de la fluorescence due au NADPH augmente et que celle du FAD diminue avec la progression dysplasique.(99,100)

Lane et al. (87), en 2006, ont montré chez 44 patients que la sensibilité et la spécificité de la technique d'autofluorescence étaient respectivement de 98 et 100% pour différencier la muqueuse normale d'une dysplasie sévère ou d'un carcinome *in situ*.

Hanken et al. (101), en 2013, ont démontré des valeurs de sensibilité de 97% et de spécificité de 41% pour le VELscope®, concluant que l'utilisation de ce dispositif permettrait d'aider des examinateurs expérimentés.

Sweeny et al. (102), en 2011 ont trouvé pour la visualisation par fluorescence des valeurs de sensibilité de 81% et de spécificité de 50%. L'examen à la lumière blanche a démontré une sensibilité plus élevée de 98% et une spécificité similaire de 50%. Ces résultats ne sont pas en faveur de la visualisation par fluorescence, d'autant plus que le coût supplémentaire (achat du dispositif) ne semble pas être justifié au vu des résultats.

Ces résultats contradictoires soulignent la nécessité de nouvelles études évaluant l'efficacité de cette méthode dans la détection précoce des lésions buccales précancéreuses.

Ganga et al. (103), en 2017, ont comparé chez 200 patients présentant des lésions de la muqueuse buccale, les résultats de l'examen cytologique par rapport aux caractéristiques de l'autofluorescence (perte ou conservation de l'autofluorescence) après examen au VELscope®. L'examen par VELscope® montre une sensibilité de 76%, une spécificité de 66% et des valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN) respectives de 24% et 95%.

Ainsi, l'examen par VELscope® ne permet pas à lui seul de poser un diagnostic définitif quant à la nature de la lésion. Malgré une sensibilité raisonnable, le nombre élevé de faux-positifs limite son efficacité. Cependant,

la VPN élevée permettrait d'atténuer l'anxiété d'un patient concernant une lésion muqueuse suspecte dans un cadre d'omnipratique.

Simonato et al. (104), en 2017, ont ainsi étudié l'utilité de la fluorescence dans le dépistage des lésions précancéreuses chez 15 personnes lorsqu'elle est analysée ou non par une personne qualifiée et en la comparant à un examen clinique conventionnel.

La personne expérimentée avait une sensibilité et une VPN de 100% que ce soit sous lumière blanche ou avec la fluorescence dans le diagnostic de dysplasie épithéliale ou de lésions potentiellement malignes. Cela indique que le clinicien expérimenté est capable diagnostiquer correctement les lésions pathologiques et de déterminer avec précision les patients non malades.

Par contre, chez une personne inexpérimentée, les résultats ont montré que la fluorescence augmentait la sensibilité (de 50% à 100%), la VPP (12% à 22%) et la VPN (86% à 100%) par rapport à l'examen conventionnel pour le diagnostic d'une dysplasie épithéliale. Celle-ci est donc susceptible de mieux diagnostiquer des lésions potentiellement dysplasiques.

De plus, avec la fluorescence, les deux cliniciens auront la même précision dans leur diagnostic, 53% pour des dysplasies épithéliales et 73% pour des lésions potentiellement malignes.

Jayaprakash et al. (105) ont étudié en 2009, si la visualisation par fluorescence augmentait les chances de diagnostic des lésions précancéreuses ou cancers buccaux par rapport à l'examen clinique conventionnel. Soixante patients à risque, avec suspicion ou diagnostic de lésions précancéreuses/cancers buccaux ont été inclus dans l'étude. L'examen par lumière blanche et fluorescence donna une meilleure sensibilité que l'examen à la lumière blanche seul pour tous les types de lésions : lésions de bas grade (75% vs 44%), de haut grade (100% vs 71%) et de cancers buccaux (100% vs 80%). La spécificité pour le dépistage des lésions précancéreuses/cancers buccaux diminuait de 70% (lumière blanche seule) à 38% lorsque celle-ci était associée à la fluorescence.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer et analyser la détection par fluorescence des processus néoplasiques précoces au sein de la cavité

buccale mais la fluorescence ne peut être actuellement recommandée comme outil de dépistage dans la population générale.(105)

Ohnishi et son équipe (106) ont étudié les modifications néoplasiques de lésion linguale chez le rat. Ils ont constaté que la perte de fluorescence au niveau de la tumeur était principalement causée par la dégradation de la matrice de collagène, une absorption accrue de l'hémoglobine, un épaissement de l'épithélium, et une diminution de la concentration en FAD.

Chez le rat, le système VELscope® présentait une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% dans la discrimination muqueuse normale/dysplasie, carcinome *in situ*, carcinome invasif. Le taux de protéines PCNA (proliferating cell nuclear antigen) augmentait progressivement en rapport avec la transformation carcinologique. La perte de fluorescence et l'augmentation de la protéine PCNA ont été mis en corrélation.

Enfin les chercheurs ont étudié l'intérêt de l'autofluorescence par rapport à la coloration vitale par iode au niveau des marges d'un carcinome épidermoïde.

Sawataishi et al. (107) ont rapporté que le glycogène présent dans les cellules de la muqueuse œsophagienne réagissait avec l'iode. Cette réaction ne se produit pas dans la muqueuse dysplasique en raison du déficit en glycogène dans le cytoplasme des cellules, déficit qui diminue proportionnellement avec le degré de dysplasie épithéliale.

Une autre étude (108) appuie ces conclusions et souligne qu'il n'y avait aucune cellule épithéliale normale dans les régions avec perte de fluorescence.

6.2 Biopsie sous guidage optique

Le VELscope® peut être utilisé afin de guider des biopsies de lésions peu voire non visibles à la lumière blanche.



Figure 20: Large zone de leucoplasie sous lumière blanche – la fluorescence guide vers les zones les plus préoccupantes (97)

Farah et al., (109) ont étudié les différences de marges lors de biopsies de lésions potentiellement malignes sous lumière blanche ou avec la fluorescence.

L'analyse des transcriptomes a été réalisée, en parallèle, par séquençage de l'ADN.

Sous autofluorescence, le tissu présent au niveau des marges était significativement différent de celui de la lésion alors que sous lumière blanche, aucune différence n'était observée.

Il serait donc utile d'utiliser la fluorescence pour la réalisation de biopsie et par la suite pour la détermination des marges chirurgicales. Cette dernière indication est analysée dans le chapitre suivant.

6.3 Délimitation des marges chirurgicales lors d'une intervention de résection

En général, les chirurgiens étendent les marges arbitrairement, lors d'une résection chirurgicale d'une tumeur, à environ 10 mm. Cette approche ne permet malheureusement pas toujours de supprimer complètement les cellules anormales, entraînant un taux élevé de récurrence.(110,111)

C'est pourquoi, Poh et al. (112), en 2006, ont étudié l'apport du VELscope® dans la délimitation des marges chirurgicales. Leurs conclusions furent validées par la suite par la FDA.

Sur 20 primo-cancers, ils délimitaient, à l'aide d'un stylo chirurgical, l'étendue cliniquement visible de la tumeur sous lumière blanche puis ils utilisaient le VELscope® afin de cartographier la zone de perte de fluorescence autour de la tumeur. Cette zone, le plus souvent plus étendue, était marquée à l'aide d'un stylo chirurgical. L'exérèse de la lésion était alors réalisée avec une marge nette correspondant à une zone de fluorescence retrouvée.

Les chercheurs ont obtenu 122 biopsies (20 au niveau des tumeurs, 36 sur des marges avec perte de fluorescence et 66 sur des marges avec conservation de la fluorescence).

Trente-deux des trente-six marges avec perte de fluorescence ont révélé des anomalies histologiques, soit 7 carcinomes épidermoïdes, 10 dysplasies sévères, 15 dysplasies légères à modérées.

Soixante-cinq des soixante-six biopsies des marges avec conservation de la fluorescence étaient normales (1 biopsie anormale : dysplasie légère à modérée).

Toutes les tumeurs présentaient une perte de fluorescence.

Pour 19 des 20 tumeurs, la perte de fluorescence s'étendait de 4 à 25 mm au-delà de la lésion cliniquement visible.

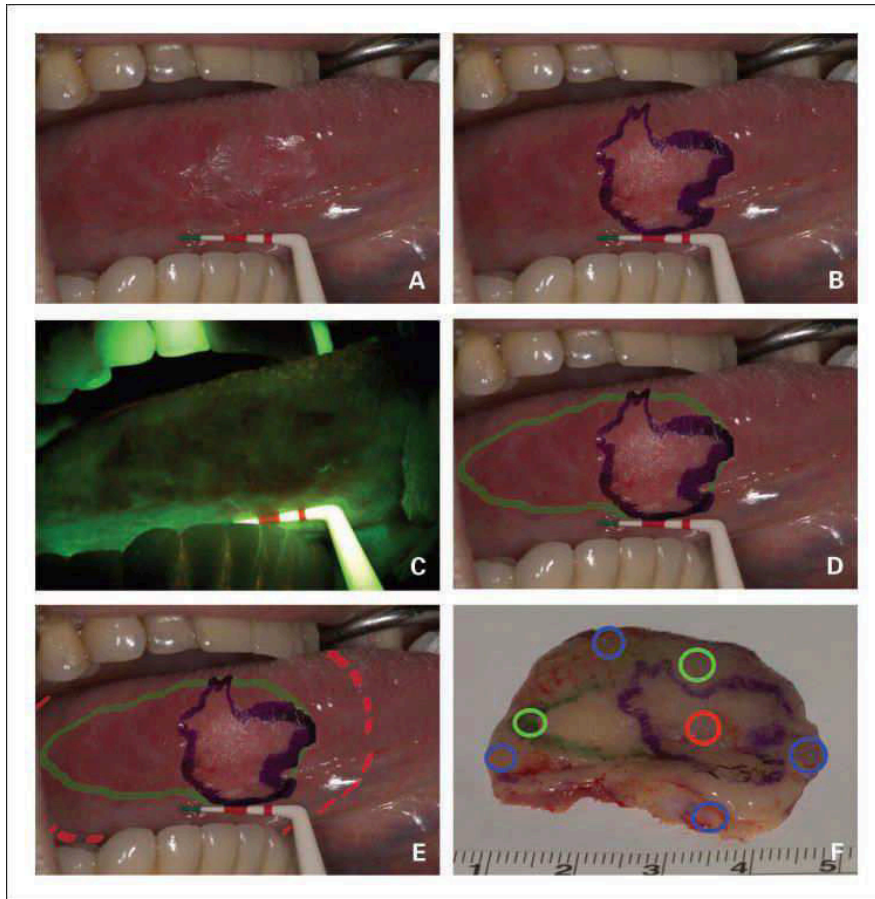


Figure 21: Protocole de détermination des marges chirurgicales.

A, en salle opératoire, évaluation initiale sous lumière blanche d'un carcinome épidermoïde mal défini au niveau de la face ventrolatérale droite de la langue ; B, tumeur cliniquement visible entourée en bleu ; C, évaluation des marges par autofluorescence dans l'obscurité; D, zone de perte d'autofluorescence délimitée en vert ; E, limite des marges chirurgicales (rouge) ; F, pièce anatomique, indiquant les différents sites de biopsie : tumeur cliniquement visible (cercle rouge), tissu présentant une perte d'autofluorescence placé directement en limite de la perte d'autofluorescence (cercle vert) et d'un tissu présentant une autofluorescence normale, placé directement contre l'échantillon chirurgical (cercle bleu) (113)

Poh et al. (114) ont aussi évalué l'efficacité de la chirurgie guidée par fluorescence dans la diminution des récides loco-régionales.

Cette étude cas-témoins rétrospective et observationnelle comprenait 246 patients ayant reçu le diagnostic de dysplasie de haut grade (dysplasie grave ou carcinome *in situ*) ou carcinome épidermoïde <4cm et ayant subi un traitement chirurgical et au moins une visite de contrôle (156 patients avaient un carcinome épidermoïde et 90 une dysplasie de haut grade).

154 patients avaient été opérés avec un guidage par fluorescence (groupe cas) et 92 avaient subi une chirurgie conventionnelle (groupe témoin).

Il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, les antécédents tabagiques, le site anatomique de la lésion, la taille de la tumeur et la présence d'un précédent cancer buccal.

Parmi les 156 patients atteints de carcinome épidermoïde, les 92 patients du groupe cas ont présenté une réduction significative du taux de récidence locale à 3 ans : ce taux était de 41% (26 patients sur 64) pour le groupe témoin et de 6% (6 patients sur 92) pour le groupe cas ayant bénéficié d'un guidage par fluorescence ($p<0,001$).

De façon similaire, parmi les 90 patients atteints de lésion de haut grade, les 62 patients du groupe cas ont présenté une réduction significative du taux de récidence locale passant de 39% (11 patients sur 28 patients) pour le groupe témoin à 8% (5 patients sur 62) pour le groupe cas ($p<0,001$).

Pour le carcinome épidermoïde, l'approche par chirurgie sous fluorescence par rapport à la chirurgie conventionnelle était associée à moins d'échec régional (15% contre 25% respectivement, $p=0,08$) et moins de décès (13% contre 20% respectivement, $p=0,22$), sans différence significative.



Figure 22 : Délimitation de la tumeur sous lumière blanche (114)

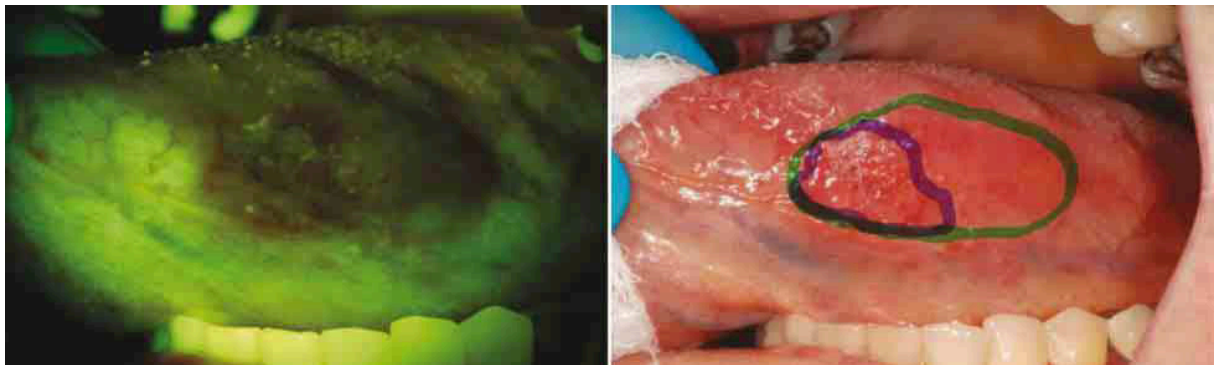


Figure 23 : Délimitation de la tumeur avec le VELscope® (114)

6.4 Surveillance et suivi

Des récurrences/localisations secondaires de lésions cancéreuses peuvent être décelées lors des rendez-vous de suivi.

En 2007 Poh et al.,(113) ont publié pour la première fois un rapport de cas de patients de l'Oral Dysplasia Clinics at British Columbia Cancer Agency (BCCA), atteints de lésions précancéreuses essentiellement invisibles à la lumière blanche mais clairement identifiables à l'aide du VELscope®.

Cas n°1 :

Une femme de 51 ans sans antécédent tabagique a subi en novembre 2003 l'exérèse au laser d'une dysplasie localisée sur la face ventrale gauche de la langue. L'examen de contrôle sous lumière blanche en février 2005 à la BCCA ne montre aucune récurrence (**figure 24A**). Cependant l'examen par fluorescence montre une importante zone avec perte d'autofluorescence située postérieurement par rapport au site chirurgical précédent (**figure 24B**). Cette zone ressortait vert foncé à noir. En comparaison, la muqueuse buccale environnante conservait son autofluorescence et

ressortait vert pâle. La biopsie de la zone plus sombre a montré une dysplasie épithéliale (**figure 24C**).

Cas n°2 :

Une femme de 43 ans, fumeuse, a été opérée en octobre 2002 d'un carcinome *in situ* du plancher de la bouche à gauche. A l'examen de contrôle à un an sous lumière blanche, le chirurgien ne rapporte aucune modification autre que la cicatrice du site opéré. En revanche, l'examen par autofluorescence détecte une zone bien délimitée de perte de fluorescence au niveau du palais mou et du trigone rétromolaire droit (**figure 24E**). Une légère zone érythémateuse est notée lors de la ré-examen clinique (**figure 24D**). La biopsie de cette zone montre alors un carcinome *in situ* qui fut par la suite complètement retiré (**figure 24F**). Aucune récurrence au contrôle à 19 mois n'a été mise en évidence.

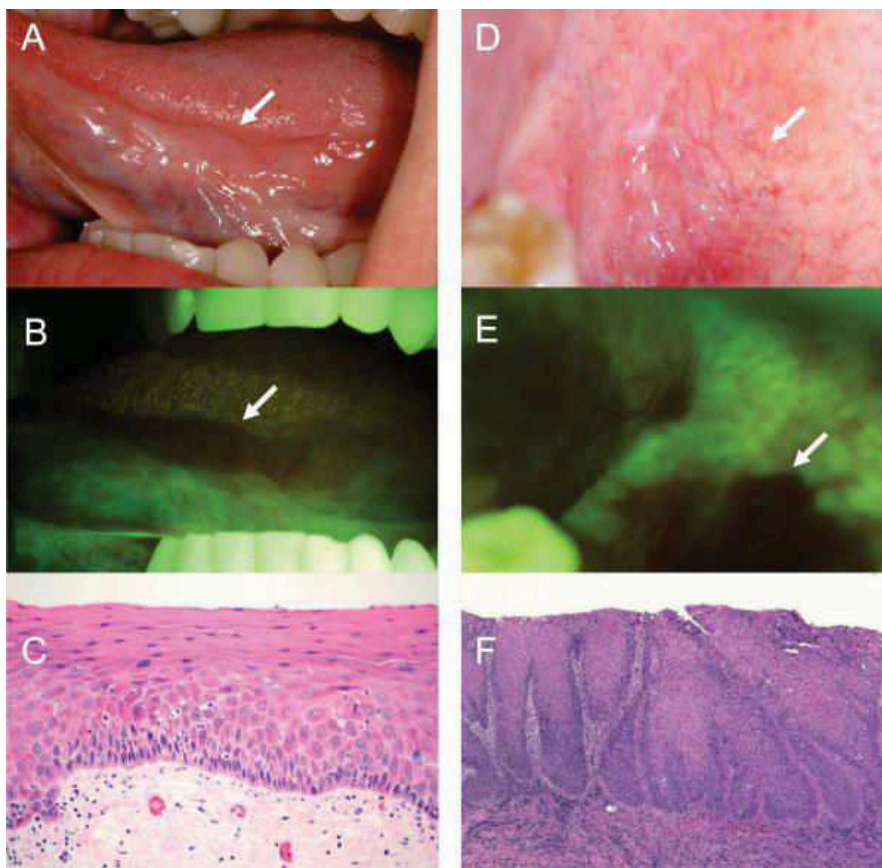


Figure 24 : Images de lésions buccales utilisant la fluorescence.

Le cas n°1 montre une lésion occulte sur la face ventrale gauche de la langue sous lumière blanche (**A**), qui est identifiée par fluorescence (**B**). L'histologie montre une

dysplasie modérée avec épaissement de l'épithélium et du tissu conjonctif, une légère inflammation et une augmentation des capillaires.

Le cas n°2 montre un carcinome *in situ* non visible au niveau du trigone rétromolaire droit sous lumière blanche (**D**), qui a été identifiée par fluorescence (**E**). La biopsie a révélé un carcinome *in situ* (**F**) avec un épaissement épithélial marqué et des zones d'atrophie. Le tissu conjonctif présentait une inflammation importante avec une augmentation du système vasculaire. (C et F : coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, grossissement x100)

Cas n°3 :

Un homme de 56 ans, fumeur, fut opéré au laser d'un carcinome *in situ* de la face ventrale gauche de la langue en juillet 2002. A l'examen de contrôle, en janvier 2004, une zone légèrement érythémateuse est décelée au niveau de l'ancien site chirurgical (**figure 25A**). Le médecin considère alors cette zone comme une altération normale de la muqueuse suite au traitement par laser. L'examen par fluorescence met toutefois en évidence une très large plage de perte de fluorescence bien délimitée d'environ 4 cm (**figure 25B**). Trois biopsie « punch » sont effectuées (**figure 25 C, D et E**). L'exérèse large de la zone est alors réalisée par laser. Aucune récurrence au contrôle à 23 mois n'est mise en évidence.

Une couche importante de bactéries à la surface de l'épithélium (**figure 25D**) était probablement responsable de la fluorescence orange observée sur ce site. Des études (65,115) ont montré que l'autofluorescence orange est associée à une réponse de l'hôte à la suite de porphyrines d'origine bactérienne. Ainsi, des lésions à haut risque peuvent apparaître orange car le signal est un mélange de l'autofluorescence tissulaire et de l'autofluorescence bactérienne.

Cependant, l'importance de l'autofluorescence orange doit être évaluée conjointement aux autres facteurs cliniques (infection de la muqueuse, présence naturelle d'une quantité importante de bactéries sur la langue) et n'indique pas le potentiel malin de la lésion.

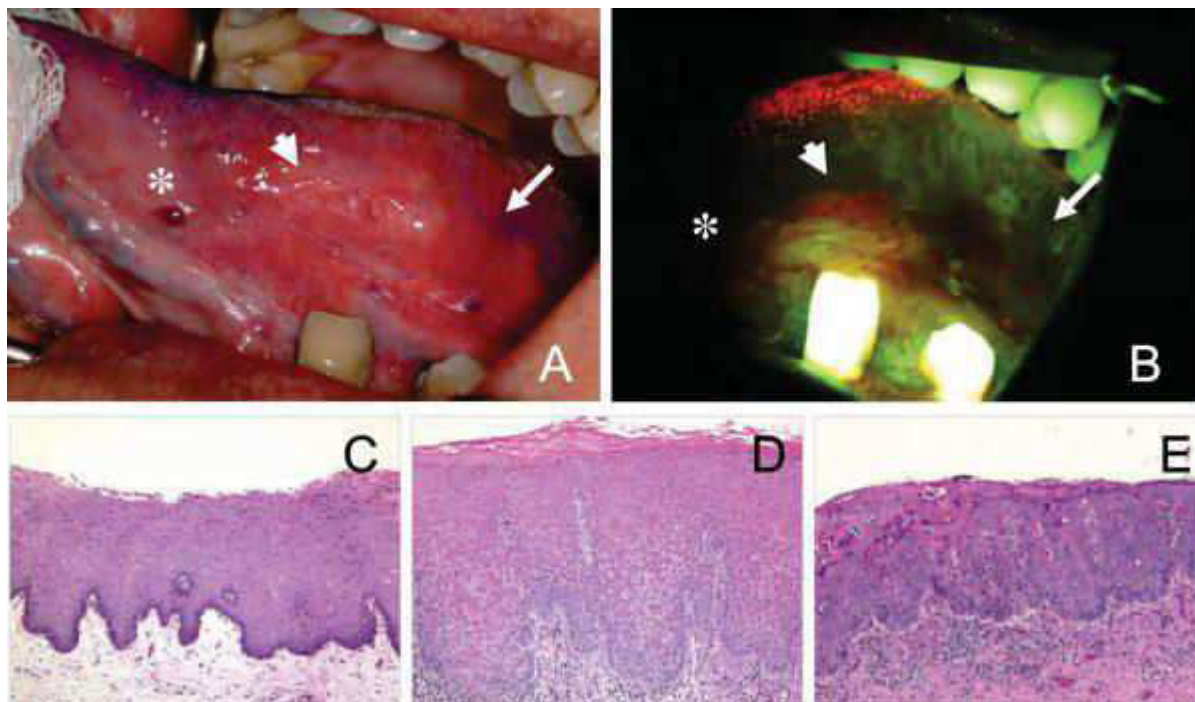


Figure 25 : Lésion récurrente sur la face ventrale gauche de la langue.

Le cas n°3 montre une lésion récurrente occulte sur la face ventrale gauche de la langue sous lumière blanche (**A**), qui a été visualisée sous fluorescence (**B**). La perte de fluorescence se manifeste par un changement du vert en orange (**B** : tête de flèche) dans la région antérieure et une ombre dans la région postérieure (**B** : flèche). La biopsie de la zone antérieure avec perte de fluorescence montre une dysplasie sévère avec un épaissement marqué de l'épithélium. La biopsie de la région postérieure montre un carcinome *in situ*. L'augmentation du stroma des 2 biopsies a révélé une inflammation marquée en **D** et modérée en **E**. En revanche, la biopsie de la zone de fluorescence normale (**A**, astérisque) est histologiquement normale (**C**)

(**C**, **D** et **E** : coloration à l'hémaroxyline et à l'éosine, grossissement x100)

La fluorescence serait un moyen simple, indépendant et efficace de contrôle de récurrence locale.(114)

Pour Jayaprakash et al. (105), la fluorescence est une aide au diagnostic de nouvelles lésions cancéreuses chez des patients aux antécédents de traitement de cancer de la tête et du cou.

D'après Farah et al. (109), l'approche par fluorescence dans la détermination des marges chirurgicales garantirait une excision plus large de la lésion, laissant ainsi un tissu plus sain tant sur le plan moléculaire qu'histopathologique. Cela réduirait ainsi le risque de récurrence et faciliterait la surveillance.

7. Avantages et inconvénients du VELscope®

D'après le fabricant, les avantages du VELscope® sont multiples:

- Facilité de stockage
- Examen rapide (environ 2 minutes)
- Examen confortable et non invasif
- Absence de produits de contraste
- Illumination d'une large zone pour un diagnostic rapide et efficace
- Dépistage précoce des cancers ou autres lésions anormales de la muqueuse
- Aide à la détermination des limites chirurgicales des lésions (86,86,91)

Cependant, les preuves sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'efficacité du VELscope® dans la détection précoce des lésions cancéreuses dans la population générale.(116)

Le dispositif présente peu de contre-indications. Selon le fabricant, l'utilisation du VELscope® est contre-indiquée chez les personnes prédisposées à la photosensibilité ou prenant des médicaments pouvant entraîner une photosensibilité, en raison de la lumière émise par le dispositif.(116)

D'après les études citées précédemment (65,89,116,117), nous pouvons répertorier plusieurs inconvénients du VELscope® :

- Nombre importants de faux-positifs
- Examen complémentaire mais non substitutif de l'examen conventionnel et de la biopsie (gold standard)
- Coût (entre 2000 et 3500 \$)
- Expérience nécessaire du praticien

Les valeurs prédictives positives et négatives du VELscope® sont autour de 42% et 98% respectivement.(118)

L'efficacité de la machine en tant qu'instrument de diagnostic dans la différenciation des lésions malignes et précancéreuses de la cavité buccale ne peut être jugée/obtenue qu'après avoir analysé les résultats de la biopsie chirurgicale de la zone concernée (Gold standard).

La littérature recommande donc l'utilisation de ce dispositif dans le dépistage des populations à haut risque, où la probabilité de cancer est supérieure à 10%.(116)

TROISIEME PARTIE

LE VELSCOPE® AU CABINET DENTAIRE

1. Le dépistage du cancer buccal au sein d'un cabinet dentaire

1.1 Dépistage conventionnel du cancer de la cavité buccale

Le dépistage du cancer de la cavité buccale peut être défini comme un examen de la muqueuse réalisé conjointement à l'évaluation des antécédents médicaux de l'individu.(119)

Le but est d'identifier les lésions asymptomatiques de la cavité.(120)

Le dépistage est :

- « basé sur la population » lorsqu'un échantillon de la population générale est examiné ;
- « opportuniste » quand un patient se présente chez un professionnel de santé pour un autre motif que la maladie ou le problème de santé objet du dépistage ;
- « ciblé » lorsque la population recrutée est sélectionnée sur des critères préalablement définis (facteurs de risque mis en évidence par des études contrôlées).(121)

1.1.1 Dépistage basé sur la population

Actuellement, le manque de données disponibles et la faible prévalence du cancer de la cavité buccale ne soutiennent pas le dépistage « basé sur la population ».(122)

La seule étude de population ayant été incluse dans la revue Cochrane en 2010 est une étude menée en Inde.(123) Elle est pour l'instant le seul essai contrôlé et randomisé.(121)

1.1.2 Dépistage opportuniste

Lors des contrôles dentaires annuels, le dépistage permet de conseiller le patient sur les modifications à apporter à son mode de vie comme l'arrêt du tabac. Cela permet ainsi de réduire le risque d'apparition d'un cancer de la cavité buccale.(124)

Le dépistage réalisé chez des personnes à risque élevé âgées de 40 à 60 ans lors d'une consultation dentaire s'est avéré être une méthode rentable.(125)

Cependant, le dépistage du cancer de la cavité buccale devrait être étendu à toute la population. En effet, le carcinome épidermoïde de la cavité buccale est de plus en plus retrouvé chez les jeunes patients (126) et les personnes qui n'ont jamais fumé, ni bu d'alcool, en particulier chez les femmes de race blanche.(127)

Malheureusement, les patients les plus à risque de développer un cancer de la cavité buccale consultent moins régulièrement leur dentiste (128,129) alors qu'il est avéré que des consultations dentaires périodiques permettent un diagnostic plus précoce du cancer de la cavité buccale.

1.1.3 Dépistage ciblé

Un dépistage ciblé peut également être mis en place lorsque les patients choisissent eux-mêmes d'aller dans un centre de dépistage car ils présentent certains signes ou symptômes préoccupants. Ainsi, 47% des patients fréquentant de tels centres présentent des résultats anormaux.(122) Pourtant, seulement 50% de ces patients reviennent pour un suivi.

1.2 Efficacité du VELscope® comme complément de dépistage du cancer de la cavité buccale

De nombreuses études ont étudié l'efficacité du VELscope® en complément de l'examen visuel dans :

- l'amélioration de la distinction entre les tissus normaux et anormaux (modifications bénignes et malignes)
- la différenciation des modifications bénignes et modifications dysplasiques/malignes
- l'identification des lésions dysplasiques/malignes visibles à l'œil nu sous lumière blanche

La question de différencier les dysplasies des lésions inflammatoires bénignes se pose alors. L'augmentation du contenu en hémoglobine (chromophores) peut absorber la lumière et provoquer une diminution de l'autofluorescence tissulaire imitant une néoplasie.(118,130)

Nagi et al. (131), ont réalisé une revue de littérature concernant l'efficacité de la fluorescence dans le dépistage précoce de lésions potentiellement malignes ou cancéreuses de la muqueuse buccale (**tableau 14**). Les résultats sont très variables en fonction des études, la sensibilité du VELscope® dans la détection de lésions malignes ou potentiellement malignes allant de 22% à 100%. La spécificité s'étendait de 16% à 100%.

La plupart des études ont conclu que le VELscope® pouvait aider un clinicien expérimenté dans la détection des lésions précancéreuses. Cependant, cet appareil ne pouvait différencier les dysplasies des lésions inflammatoires bénignes.

Koch et al. (115), ont montré une sensibilité plus élevée (97%) et une spécificité de 96% du VELscope® dans le diagnostic des carcinomes épidermoïdes. La VPP était de 41% et la VPN entre 75 et 80%.

Rana et al. (132), ont montré que l'utilisation du VELscope® entraînait une sensibilité plus élevée mais une spécificité plus faible par rapport à l'examen sous lumière blanche (100% contre 17% et 74% contre 97% respectivement). Le principal biais de cette étude était le grand nombre de faux-positifs.

Dans une autre étude, McNamara et al. (130), ont conclu que l'examen par lumière blanche était plus efficace que l'examen avec le VELscope® dans le dépistage de routine de lésions potentiellement malignes. Ils ont estimé qu'un examen visuel et tactile minutieux et systématique de l'ensemble de la cavité buccale restait la méthode de référence dans le dépistage de lésions cancéreuses et précancéreuses.

Babiuch et al. (133), ont découvert que l'autofluorescence n'était pas très spécifique (12%) dans le dépistage des dysplasies et cancers. L'appareil ne pouvait faire la distinction entre les lésions à faible risque et les lésions à haut risque.

Tableau 14 : Tableau résumant les essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de l'imagerie par autofluorescence (VELscope®) dans la détection des cancers oraux et des lésions potentiellement malignes.

Auteurs (année)	Type d'étude	Echantillon, critères de sélection	Etude	Résultat : sensibilité	Résultat : spécificité	Résumé des résultats, conclusion
Sharwani et al. (2006) (134)	Etude transversale	79 patients Critères de sélection : leucoplasies orales cliniquement suspectes	Dépistage de LPC par fluorescence de la protophyrine IX induite par la fluorométrie combinée à l'acide 5-aminolevulinique	83-90%	79-89%	Augmentation de la fluorescence rouge pour les lésions dysplasiques Conclusion : la fluorométrie combinée à l'acide 5-aminolevulinique induisant la protophyrine IX est un outil précieux dans le diagnostic de LPC
Lane et al. (2006) (87)	Etude transversale	44 patients (11 dysplasies sévères, 33 CE, 6 bénignes) Critères de sélection : patients atteints de leucoplasies orales	Visualisation directe de l'AF tissulaire	98%	100%	Conclusion : Le dispositif pourrait être utilisé en complément de l'examen conventionnel sous LB en permettant d'augmenter la sensibilité par rapport à la LB seule
Mehrotra et al. (2010) (41)	Etude transversale	156 patients (1 CE, 11 dysplasies, 144 lésions bénignes) Critères de sélection : lésions blanches de la muqueuse buccale	Evaluation de la chimioluminescence et de l'AF dans la détection de lésions buccales précancéreuses et cancéreuses cliniquement anodines	50% CE : 100% Dysplasie : 45%	39%	CE/dysplasie : 6 lésions dysplasiques n'ont pas présenté de perte de fluorescence, soit 6 faux-négatifs. Lésions bénignes : 88 lésions bénignes ont présenté une perte de fluorescence, représentant des faux-positifs. Conclusion : Le VELscope® ne présente aucun avantage à un examen de dépistage classique sous LB
Koch et al. (2011) (115)	Essai clinique prospectif en aveugle	78 patients (30 CE, 3 dysplasies, 45 lésions bénignes) Critères de sélection : patients atteints de CE ou avec une lésion buccale suspecte	Efficacité de l'AF dans l'identification de lésions buccales suspectes	CE : 93%	16%	CE/Dysplasie : La perte de fluorescence, bien que très sensible, n'est que peu spécifique pour les CE/dysplasies. L'AF rouge d'une lésion était hautement spécifique pour une dysplasie/CE mais avait une faible sensibilité (22%)

						<p>Hyperkératose et érythème :</p> <p>Le VELscope® était moins en mesure de détecter un CE associé à une hyperkératose. Un CE avec un érythème était plus susceptible de provoquer une perte de fluorescence. (92% de sensibilité)</p> <p>Conclusion :</p> <p>L'AF ne permet pas de différencier les lésions malignes des lésions bénignes. Les lésions avec une AF rouge doivent être biopsiées.</p>
Paderni et al. (2011) (135)	Etude transversale	<p>175 patients (118 lésions bénignes, 15 dysplasie légères, 14 dysplasies modérées à sévères, 28 CE)</p> <p>Critères de sélection : patients avec au moins une lésion buccale</p>	Visualisation de l'AF tissulaire comme complément dans le diagnostic de LPC et la surveillance de LPM	CE : 96% Dysplasie : 71%	Non répertorié	<p>Conclusion :</p> <p>Le dispositif ne permet pas d'éviter une biopsie</p>
Marzouki et al. (2012) (118)	Etude prospective en simple aveugle	<p>85 patients (la biopsie a confirmé 33 CE/LPM)</p> <p>Critères de sélection : antécédents de tabagisme, d'alcoolisme ou de cancer de la tête et du cou</p>	Utilisation de la fluorescence dans le dépistage de lésions cancéreuses et précancéreuses	Dysplasie : 92%	Dysplasie : 77%	<p>Le VELscope® a révélé une perte de fluorescence pour 12 cas de LPM/dysplasies, 5 avaient déjà été dépistées lors de l'examen visuel conventionnel.</p> <p>Le VELscope® n'a pas révélé une perte de fluorescence au niveau d'une LPM dépistée lors de l'examen visuel conventionnel.</p> <p>Conclusion :</p> <p>Le VELscope® est utile chez les patients à haut risque</p>
Mc Namara et al. (2012) (130)	Etude transversale	<p>130 patients (1 CE, 2 dysplasies, 32 lésions bénignes)</p> <p>Critères de sélection : recrutement consécutif à la suite de soins dentaires</p>	Rôle du VELscope® dans le dépistage systématique de LPM	Non répertorié	Non répertorié	<p>LPM/CE :</p> <p>Perte de fluorescence pour une lésion maligne et une lésion dysplasique</p> <p>Lésions bénignes :</p> <p>Perte de fluorescence pour 47 cas diagnostiqués bénins</p>

		de routine				Conclusion : Le VELscope® présente un taux élevé de faux-négatifs et de faux-positifs.
Rana et al. (2012) (132)	Etude transversale	123 patients (LPM : 37 leucoplasies, 74 lichen plan, 2 aphtes, 2 candida, 8 autres lésions, 6 dysplasies, 117 lésions non dysplasiques) Critères de sélection : patients avec une LPM	Evaluation clinique d'un dispositif de dépistage de cancer buccal par fluorescence	Dysplasie : 100%	Dysplasie : 74%	CE/dysplasie : Le VELscope® a montré une perte de fluorescence pour les 6 cas de dysplasie Lésions bénignes : 37% des leuco/érythroplasies et 81% des lichens plans ont présenté une perte de fluorescence Conclusion : Le VELscope® est susceptible de conduire à un surdiagnostic s'il n'est pas utilisé par un spécialiste
Babiuch et al. (2012) (133)	Etude pilote	50 patients Critères de sélection : patients avec un CE / cancer de la lèvre	Utilisation du VELscope® dans le dépistage de LPM et de cancers buccaux	100%	12%	L'AF n'était pas hautement spécifique dans le dépistage de dysplasie ou de cancer. Une perte de fluorescence ayant été observée pour 7 des lésions bénignes (87%), entraînant une faible spécificité (12%) Conclusion : Le VELscope® s'avère utile pour confirmer la présence d'une lésion buccale, le dispositif était cependant incapable de distinguer les lésions à haut risque des lésions à faible risque
Hanken et al. (2013) (101)	Etude en simple aveugle	120 patients Groupe n°1 examiné sous LB Groupe n°2 examiné avec le VELscope® Critères de sélection : patients avec une LPM	Dépistage de LPC à l'aide du système de fluorescence VELscope®	22%	8%	Conclusion : Le VELscope® est un test simple et non invasif de la muqueuse buccale pouvant aider un clinicien expérimenté dans le dépistage de LPC

Conclusion :

La détection précoce des lésions buccales est nécessaire afin d'améliorer le taux de survie du cancer buccal. Les lacunes de l'examen conventionnel ont conduit à la mise en place d'appareils complémentaires. Le VELscope® permet au clinicien expérimenté de détecter les lésions buccales précancéreuses et de déterminer l'emplacement idéal de la biopsie.

Cependant, l'ensemble de ces études montrent que le VELscope® présente une capacité limitée dans la détection des lésions à haut risque. Dans tous les cas, l'inspection visuelle sous lumière blanche, suivie d'une biopsie en cas de lésions suspectes, demeure le gold standard.

Les avancées de l'imagerie optique pourraient impliquer une évaluation quantitative en temps réel plutôt que la simple mise en évidence « d'anomalies de la muqueuse » dans le diagnostic de lésions buccales. Ainsi la « biopsie optique » deviendrait une réalité clinique.

2. Réflexion sur la pertinence de l'appareil VELscope® dans l'exercice quotidien des chirurgiens-dentistes

Les praticiens doivent exercer la dentisterie en fonction des dernières données acquises de la science. Celles-ci prennent en compte 3 facteurs : les données scientifiques, les compétences cliniques disponibles, les préférences et valeurs des patients. C'est la réunion de l'ensemble de ces facteurs qui permet d'adopter un nouveau protocole clinique.(136)

Des études ont prouvé l'intérêt du VELscope® dans la pratique courante. (6,87,112,113). Cependant, ces études portaient sur des patients qui fréquentaient des établissements spécialisés dans le dépistage et le traitement de pathologies buccales. Un biais de sélection existe car cette population n'est pas représentative des patients qui fréquentent un cabinet d'omnipratique.

De plus ces études ont porté sur le diagnostic de lésions cancéreuses et précancéreuses de la muqueuse buccale sans tenir compte des lésions fréquemment rencontrées lors d'un exercice d'omnipratique tel que le lichen plan, la pemphigoïde ou les aphtes.

Il est important, avant d'utiliser le VELscope® en pratique courante, de tenir compte des préjudices qui pourraient être causés par des faux-positifs. Ils pourraient induire un stress pour le patient, une croissance de la morbidité en raison de biopsies inutiles et l'augmentation des coûts pour le patient et pour le système de santé.

Le VELscope® se présente comme un outil d'appoint utile à une anamnèse et à un examen clinique complets. Cependant, les résultats peuvent être difficiles à interpréter car toutes modifications de la muqueuse buccale entraînent un changement de fluorescence. Ainsi, de nombreuses affections bénignes, rencontrées couramment en omnipratique, causent également une perte de fluorescence. La formation et l'expérience sont déterminantes pour réduire les faux-positifs.

Les données recueillies appuient l'usage du VELscope® dans les établissements spécialisés pour les patients à haut risque mais son utilité chez les omnipraticiens reste encore à prouver.

Les données actuelles de la littérature prouvent l'utilité de la visualisation de la fluorescence dans le dépistage des dysplasies de haut grade, des lésions précancéreuses et l'amélioration de la détermination des marges chirurgicales.(87,113,137,138)

Cependant, ces études ont été réalisées dans des cliniques où les patients à haut risque étaient adressés et où le personnel est expérimenté.

Laronde et al. (96) ont étudié l'intérêt du VELscope®, en Colombie Britannique, en complément de l'examen conventionnel dans la prise de décision lors du dépistage de lésions buccales par des omnipraticiens.

2 404 patients ont été dépistés durant 11 mois. Parmi ces patients, 357 présentaient des lésions, dont 325 (15%) identifiées comme étant de risque faible, 16 (4%) de risque intermédiaire et 16 (4%) de risque élevé.

Les lésions initialement diagnostiquées comme à haut risque ou risque intermédiaire présentaient un risque multiplié par 2,7 de perte de fluorescence au rendez-vous de contrôle par rapport aux lésions de risque faible.

Les auteurs ont conclu que l'apport de la fluorescence a amélioré le processus de diagnostic et de réévaluation des lésions buccales.

3. Place du chirurgien-dentiste dans la détection précoce des cancers de la cavité buccale (139)

D'après Sankaranarayanan et al. (123), l'examen périodique de la cavité buccale permet la réduction du taux de mortalité causé par le cancer. Sur 168 000 patients, 87 655 avaient passé au moins un examen visuel de la cavité buccale sur une période de 9 ans. Ils ont observé une réduction de 32% du taux de mortalité chez ces patients.

Elwood et al. (140,141), ont prouvé que le fait de recevoir des soins dentaires réguliers pouvait influencer le diagnostic précoce du cancer de la bouche : 12 % des patients suivis régulièrement (au moins une visite annuelle au cours des 5 dernières années) présentaient une tumeur avancée contre 43% des patients en rupture de soins.

Le programme de prévention des cancers de la cavité buccale recommande un examen systématique et standardisé incluant les rapports médicaux, les habitudes nocives (tabac, alcool), un examen clinique extra et intra-oral.(91,142)

A l'aide du VELscope®, Kois et Truelove ont détecté la présence de nouvelles lésions chez trois patients ayant des antécédents de dysplasie orale et carcinome *in situ* durant leur suivi. (6)

Huber (143), a examiné 130 patients qui fumaient au moins un paquet de cigarettes par jour. Il a comparé les résultats obtenus par un examen conventionnel avec ceux obtenus avec le VELscope®. Dix lésions suspectes ont été découvertes avec les moyens conventionnels et aucune lésion n'a été découverte par le VELscope®. Ceci soulève des questions quant à l'utilisation du VELscope® à des fins de dépistage.

Des informations complémentaires sur l'utilisation du VELscope® sont fournies par des rapports de cas.(144,145)

Par exemple, Comisi décrit la découverte d'un papillome épidermoïde (lié à l'HPV) lors d'une visite de contrôle.(145)

Le VELscope® devrait toujours être utilisé en tenant compte des antécédents du patient et après un examen visuel approfondi, car il ne s'agit pas d'un outil de

diagnostic, mais bien d'un dispositif destiné à compléter l'inspection visuelle et manuelle de la tête et du cou par des spécialistes et des professionnels expérimentés. Il peut fournir des informations qui aideront ces spécialistes à décider si une biopsie est nécessaire ou non.

La formation du praticien est importante pour éviter les problèmes liés à une mauvaise interprétation des résultats.

Comme le mentionne Balevi (146), les résultats obtenus par autofluorescence semblent prometteurs, mais la plupart des études ont inclus des patients fréquentant des cliniques spécialisées dans le diagnostic de pathologies buccales.

Une telle population n'est pas représentative de la population rencontrée dans un cabinet dentaire d'omnipratique et il existe donc un risque de biais dans les études répertoriées.

4. Applications idéales du système VELscope® en cabinet dentaire

4.1 En tant que complément de dépistage

Dans toutes les études, la population cible ainsi que l'ensemble des compétences de l'examineur devraient être clairement définis. En effet, les résultats du VELscope® sont influencés par le risque de développer un cancer de la cavité orale de la population concernée et l'expérience du praticien.

Il n'existe actuellement aucune directive sur l'utilisation du VELscope® en pratique courante (147) ou dans les centres de dépistage. (96,148) De plus, il n'existe aucune étude sur la précision diagnostique d'un système de dépistage par fluorescence pour dépister une maladie chez des individus apparemment en bonne santé.(149)

Enfin, il n'existe aucune preuve fiable sur le VELscope® et sa capacité à détecter les lésions cancéreuses « invisibles à l'œil nu » dans la population générale.(116)

Des études pilotes et des études de cas réalisées dans des établissements spécialisés sont souvent utilisées pour démontrer la sensibilité et la spécificité remarquable du VELscope®. Certaines ont été référencées de manières inappropriées.

Les études de cas n'ont jamais été suffisamment solides pour modifier la pratique générale des praticiens. En effet, lorsqu'elles sont réalisées dans des établissements spécialisés, un biais de sélection est introduit en raison des profils à risque des patients fréquentant ces cliniques.(116)

Pour rassurer les patients, un examen conventionnel de la cavité buccale par un chirurgien-dentiste reste la meilleure méthode pour déterminer la présence ou l'absence de maladie.(149)

Dans la population générale où la prévalence du cancer de la cavité buccale est faible, il existe un risque réel avec le VELscope®, celui de surdiagnostiquer les lésions cancéreuses de la cavité buccale. Ceci entraînerait un coût émotionnel et économique important.

Les principales faiblesses des systèmes de dépistage basés sur la lumière sont leur faible spécificité, l'absence de preuve pour justifier leur rapport coût/efficacité par

rapport à un examen conventionnel de la cavité buccale, et l'incertitude quant à la réduction du taux de mortalité.(116,150)

C'est pourquoi, des études multicentriques et contrôlées menées par des chirurgiens-dentistes sont nécessaires pour justifier l'utilisation du VELscope®.(151)

L'utilisation du VELscope® par les omnipraticiens a été évaluée. En règle générale, il a été admis que les dentistes avaient besoin de plus de formation et d'expérience pour une bonne utilisation du dispositif, ainsi que de meilleures connaissances sur les pathologies de la muqueuse buccale. De plus, tout résultat positif nécessite une réévaluation pour limiter le surdiagnostic.(152,153)

McNamara et al. (130) ont conçu leur étude en conformité avec un protocole de médecine générale. Ainsi, 30 patients ont été inclus et toutes les anomalies muqueuses ont été répertoriées. Aucune nouvelle lésion n'a été identifiée par le VELscope®.

En revanche, le dispositif a correctement mis en évidence une lésion apparemment bénigne, et omis une lésion cliniquement suspecte. Certains états inflammatoires courants ou certaines variations anatomiques entraînaient une perte de fluorescence.

Ainsi, dans cette étude, le VELscope® n'a ajouté aucun bénéfice par rapport à l'examen conventionnel dans le dépistage systématique des lésions potentiellement malignes et carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale.

Le recours systématique au VELscope® chez des personnes asymptomatiques pourrait réduire les capacités de diagnostic du chirurgien-dentiste.(150)

Dans l'étude de Bhatia et al. (154), les omnipraticiens ont constaté que le VELscope® améliorait le dépistage des lésions en augmentant la visibilité et la délimitation des marges des lésions déjà diagnostiquées lors de l'examen conventionnel. Le VELscope® permettait également d'identifier d'autres lésions, ce qui modifiait le diagnostic provisoire.

Les lésions situées sur la lèvre inférieure se prêtaient bien à l'examen sous fluorescence. En effet, 8 lésions ont été identifiées sous fluorescence alors qu'aucune n'avait été dépistée à l'examen conventionnel. Toutes ces lésions ont ainsi été diagnostiquées comme des chéilites actiniques avec ou sans dysplasie.

Les autres lésions dépistées au niveau d'autres sites intra-buccaux ont donné de faux-positifs.

Ainsi, une interprétation judicieuse des résultats sous fluorescence associée à ceux obtenus lors de l'examen conventionnel peut améliorer la valeur de cet examen diagnostique.

L'étude réalisée par Huff et al.(144) est la seule étude à avoir été réalisée dans un cabinet dentaire d'omnipraticien indépendant, sur des patients présentant un faible risque de développer un cancer de la cavité buccale. Durant un an, l'ensemble des patients du cabinet de 12 ans et plus ont reçu un examen conventionnel de dépistage du cancer de la cavité buccale. L'année suivante, cette même population a été examinée selon le même protocole avec l'ajout du VELscope. Une prévalence d'anomalies muqueuses de 0,83% a été obtenue sous lumière blanche, dont aucune précancéreuse et de 1,3% avec le VELscope dont 83% d'entre elles étaient précancéreuses.

Les auteurs affirment que le VELscope® peut s'avérer utile dans l'identification des lésions potentiellement malignes en facilitant ainsi leur diagnostic (**figures 26 et 27**).

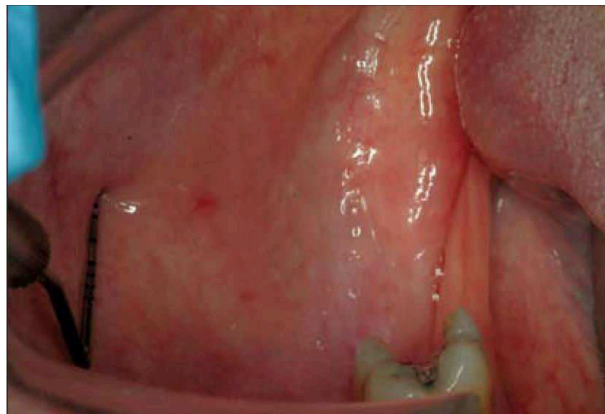


Figure 26 : Examen à la lumière blanche révélant une lésion érythémateuse au niveau de la muqueuse buccale droite. Ceci peut être compatible avec un traumatisme de friction provoqué par une fracture de la 46 (première molaire mandibulaire droite) (144)

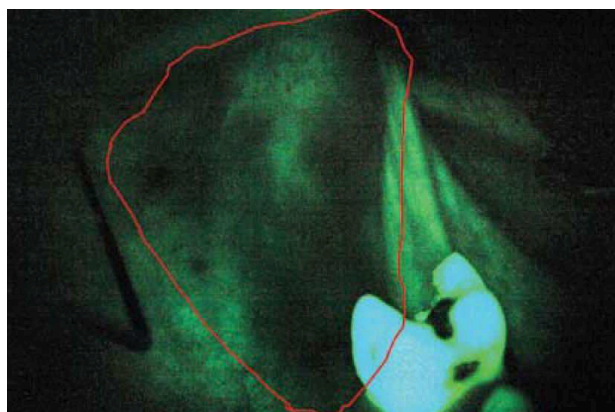


Figure 27 : Examen sous autofluorescence (VELscope®) montrant une perte de fluorescence délimitée dans la région rétro-molaire. Celle-ci ne blanchissait pas sous la pression. Le rapport histologique de la biopsie a diagnostiqué une dysplasie épithéliale légère.(144)

Pourtant, seules les lésions présentant un résultat histologique « anormal » ont été analysées avec le VELscope®.

Il n'existe aucune preuve que le VELscope® puisse détecter de nouvelles lésions dysplasiques.

Dans la population générale, il faudrait pouvoir justifier la biopsie d'une muqueuse cliniquement normale qui présente une « perte » de fluorescence.

En effet, il est contraire à l'éthique de biopsier une muqueuse apparemment saine chez un individu apparemment en bonne santé.(155)

4.2 Lors de la découverte de patients atteints de pathologies de la muqueuse buccale

Le praticien établit un diagnostic différentiel lorsqu'il identifie une anomalie de la muqueuse buccale. C'est ce diagnostic différentiel qui détermine le besoin ou non de confirmer histologiquement la nature de la lésion.

Le dispositif de diagnostic idéal aiderait alors le praticien à déterminer de façon plus appropriée ce qu'il doit faire lors de ce moment décisif.

Environ 5% des patients se présentant dans un cabinet dentaire présente une pathologie de la muqueuse buccale. (96,156) 4% des lésions sont considérées comme malignes ou potentiellement malignes.(128)

Les manifestations cliniques des lésions potentiellement malignes ou au stade précoce de carcinome épidermoïde de la cavité buccale sont variées. Ils peuvent être diagnostiqués à tort comme une inflammation des muqueuses, une hyperkératose ou encore une ulcération traumatique.(157)

Les signes classiques du cancer de la bouche comme l'ulcération chronique, l'induration ainsi qu'une masse bourgeonnante se manifestent plus tardivement.(158)

La présence de certaines lésions potentiellement malignes comme des leucoplasies (lésions blanches) et érythroplasies (lésions rouges) permet aux praticiens de diagnostiquer et de suivre les patients à haut risque. Le diagnostic de ces lésions doit être établi en excluant les autres lésions blanches et rouges ne présentant pas de risque de transformation maligne.(159)

Les lésions blanches à prendre en compte comprennent les candidoses hyperplasiques ou pseudomembraneuses, l'hyperkératose frictionnelle, le leucoedème et le lichen plan buccal en plaques. Les lésions rouges comprennent les candidoses érythémateuses, le lichen plan érosif, le lupus érythémateux discoïde et les inflammations post-traumatiques.

La question ici est de savoir si le VELscope® peut aider à faire cette distinction entre lésions bénignes et lésions malignes.

Selon une récente étude Cochrane (89), les systèmes de détection basés sur l'autofluorescence ont une sensibilité de 91% et une spécificité de 58% dans la précision de diagnostic des lésions potentiellement malignes et des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, par rapport à la biopsie.

Cela signifie que sur une population de 1000 patients, 45 patients sont des faux-négatifs et 210 des faux-positifs.

Les études ont été critiquées car elles présentent un risque important de biais de sélection des patients. En effet, la majorité des patients sélectionnés présentaient un risque élevé de développer un cancer de la cavité buccale.(160)

Tableau 15 : Résumé des études qui utilisent le VELscope® dans la recherche de cas de carcinomes épidermoïdes / lésions potentiellement malignes

Etudes	Population	Taille de l'échantillon	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Mehrotra et al., 2010 (41)	Risque faible	156	50%	39%	6%	90%
Scheer et al., 2011 (161)	Haut risque	64	100%	81%	54%	100%
Koch et al., 2011 (115)	Haut risque et faible risque	78	94%	13-18%	44-46%	75-80%
Awan et al., 2011 (162)	Plaques rouges et blanches	126	84%	15%	38%	61%
Rana et al., 2012 (132)	Haut risque	289	100%	74%		
Farah et al., 2012 (163)	Haut risque	112	30%	63%	19%	75%

Scheer et son équipe (161), ont évalué l'utilisation du VELscope® chez des patients adressés dans un établissement spécialisé pour écarter la présence d'une

lésion potentiellement maligne ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Cette étude incluait donc des patients à risque élevé de développer un cancer de la cavité buccale (antécédents connus).

Malgré le taux de succès de 100% dans l'identification des dysplasies, les auteurs ont estimé que le taux élevé de faux-positifs limitait la valeur prédictive positive. Ils en ont conclu que la décision de procéder à une biopsie ou non devait toujours reposer sur le jugement clinique du praticien.

Rana et al. (132), ont mené leur étude sur une population à haut risque présentant des lésions potentiellement malignes de la cavité buccale. Cependant, ils ont également inclus des patients atteints d'un pemphigus vulgaire (maladie auto-immune rare caractérisée par des bulles intra-épidermiques et des érosions étendues sur une peau et une muqueuse apparemment saine) sans préciser la façon dont ils avaient effectué le diagnostic de cette maladie. En effet, le groupe a été divisé de façon arbitraire en deux sous-groupes avec des patients qui étaient ou non soumis à un examen par autofluorescence. Les chercheurs ont pris de nombreuses précautions en éliminant les faux-positifs au sein du groupe analysé par le VELscope®. Les biopsies ont été retardées de deux semaines lorsqu'ils suspectaient la présence d'une réaction inflammatoire aiguë. Malgré les taux élevés de sensibilité, les auteurs admettent que 64% de toutes les lésions examinées présentaient une perte de fluorescence, mais que parmi ces lésions, seulement 5% étaient dysplasiques. Ainsi, le VELscope® a été considéré comme non acceptable pour une utilisation clinique dans cette étude.(132)

Awan et al.(162) et Farah et al. (163) ont évalué l'utilisation du VELscope® dans une population de patients présentant des lésions de la muqueuse buccale rouges et blanches suspectées d'être potentiellement malignes.

L'appareil VELscope® améliorait la visualisation des lésions (162,163) et présentait une forte sensibilité pour détecter tout trouble de la muqueuse buccale.(162) Cependant, l'instrument ne pouvait pas distinguer les lésions à haut risque de celles à faible risque.(162,163)

Par exemple, 69% des hyperkératoses par frottement étaient indiquées à tort comme étant des lésions à haut risque.(162) Ainsi, cette performance médiocre ne peut être

améliorée que par une interprétation clinique expérimentée. En effet, un examen conventionnel de la cavité buccale réalisé par un spécialiste de la médecine buccale s'est révélé plus précis dans l'identification des lésions dysplasiques que le VELscope® seul.(163)

Le praticien non expérimenté utilisant le VELscope® ne pouvait ni apaiser les craintes du patient quant à l'absence de lésions potentiellement malignes/carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, ni se prémunir contre les biopsies inutiles.(162)

De nombreuses biopsies se sont avérées inutiles puisque 80% des lésions qui présentaient cliniquement une perte de fluorescence étaient finalement des faux-positifs.(163)

Ces résultats étaient en phase avec ceux de l'étude de Mehrotra et al. (41) qui avait été menée auprès d'une population présentant des lésions cliniquement bénignes.

Dans cette population qui présentait un risque très faible de présenter un cancer de la cavité buccale, la faible spécificité du VELscope® a été mise en avant. Plus de la moitié des patients ont été diagnostiqués à tort avec une dysplasie et la moitié des lésions dysplasiques ont été omises.

On ne peut donc pas se fier au VELscope® pour déterminer la nature bénigne/maligne des lésions. De plus, aucune nouvelle lésion n'a pu être identifiée avec le VELscope®. Les auteurs de cette étude en ont conclu que le VELscope® ne présentait pas d'avantage supplémentaire par rapport au dépistage conventionnel de la cavité buccale.

Koch et al. (115) ont essayé de déterminer si le VELscope® permettait de distinguer les lésions buccales à haut risque des lésions bénignes. Ils ont ensuite comparé les résultats obtenus avec le VELscope® à ceux obtenus par un praticien expérimenté et les ont comparés aux résultats histologiques.

Ils ont observé deux types d'image de perte de fluorescence qui dépendaient de leur intensité et de leur uniformité. Ils ont enregistré une amélioration de la spécificité,

mais une plus faible sensibilité du test. De plus, le VELscope® n'améliorait pas la précision des résultats obtenus par un examinateur spécialisé.

Les études ci-dessus démontrent que le VELscope® et l'examen buccal conventionnel sont soumis aux mêmes lacunes ; une sensibilité généralement bonne (capacité de visualisation) mais une faible spécificité (incapacité à distinguer).

L'interprétation clinique reste le facteur le plus limitant dans un cabinet d'omnipraticque si le praticien n'est ni expérimenté, ni formé en pathologie de la muqueuse buccale.(163) Ainsi, le praticien qui ne peut pas établir de diagnostic clinique sans le VELscope® ne sera pas meilleur avec ce moyen technique.

Aucune de ces études n'a conclu que le VELscope® pouvait être un instrument complémentaire utile pour distinguer les lésions de la muqueuse.

Les interprétations des résultats du VELscope® sont variables et subjectives (161) et peuvent donner lieu à des désaccords entre observateurs (163), même si certains d'entre eux estiment que c'est un appareil facile à utiliser avec une variabilité limitée des opérateurs.(162)

La vitropression fluorescente (blanchiment des tissus par pression appliquée lors de la visualisation des tissus à travers le VELscope®) a été introduite afin de distinguer les pertes de fluorescence dues à une inflammation ou une modification dysplasique. Alors que certains supportent encore cette pratique (161), d'autres pensent qu'elle cache la véritable angiogenèse associée à une dysplasie.(41)

La vitropression fluorescente ne peut donc pas être utilisée pour éliminer une lésion suspecte.(163) De plus, les carcinomes épidermoïdes faisaient partie des lésions qui ont blanchi. C'est une technique fastidieuse qui génère des résultats difficiles à interpréter.

Les caractéristiques cliniques des lésions buccales déterminent l'interprétation des résultats. La kératine des lésions verruqueuses augmente la fluorescence tissulaire, tandis que les lésions rouges, ulcérées et à la pigmentation sombre favorisent la perte de fluorescence.(96,115,161)

La détection préférentielle des lésions rouges implique qu'il est peu probable de passer à côté d'une érythroplasie, mais que de nombreuses lésions inflammatoires

sont faussement identifiées. *A contrario*, les lésions hyperkératosiques peuvent être non dépistées par fluorescence. Il y a donc une faille dans la différenciation entre une hyperkératose de friction et une leucoplasie.(115,162)

Le VELscope® favorise le diagnostic des lésions leucoplasiques hétérogènes par rapport aux lésions leucoplasiques homogènes, notamment en raison de l'absence ou du blanchiment partiel des tissus, particulièrement problématique dans le cas de lésions lichénoïdes ou de lésions dysplasiques avec composante inflammatoire.(163)

D'autres lésions bénignes kératosiques accompagnées d'hyperplasie et d'inflammation sont également susceptibles d'entraîner des faux-positifs.(105,164)

Il est important de savoir que la caféine ou la consommation de réglisse peuvent altérer les résultats de l'autofluorescence et un rapide rinçage à l'eau avant un examen par VELscope® peut réduire les faux-positifs.(164)

4.3 Au cours du suivi des patient avec une lésion potentiellement maligne/carcinome épidermoïde

Tous les patients diagnostiqués comme porteurs d'une lésion potentiellement maligne doivent faire l'objet d'une surveillance intensive indépendamment de l'arrêt de tous comportements à risque et de la disparition clinique de la lésion, (165,166) même si il n'y a aucun consensus concernant la fréquence et la durée du suivi.(165,167,168)

Lors du suivi des patients atteint de dysplasie, ces lésions peuvent soit disparaître, soit rester stable, soit progresser vers une tumeur maligne. Les patients exposés à des facteurs de risque connus tels que le tabagisme sont plus susceptibles de récidiver après exérèse chirurgicale d'une lésion.(169)

Les leucoplasies peuvent être prises en charge par chirurgie, traitement médicamenteux (rétinoïdes, vitaminothérapies) ou en réalisant une surveillance, bien que les preuves à l'appui d'une approche individuelle ne soient pas solides et qu'aucun de ces traitements ne soit capable de prévenir le développement d'un cancer oral.(170)

L'issue de la prise en charge chirurgicale de la leucoplasie est aussi incertaine et pas nécessairement bénéfique. Une récurrence ou une transformation maligne est possible même si une muqueuse cliniquement saine est obtenue après la chirurgie (166,169,170) en raison du champ moléculaire à haut risque potentiellement laissé en place.(171)

Par conséquent, en raison de l'absence de mesures chirurgicales ou médicales approuvées qui réduisent le risque de récurrence ou de transformation maligne d'une lésion potentiellement maligne, une surveillance rigoureuse s'impose.(172,173)

Il n'existe pas non plus de technique prédictive de laboratoire, permettant de prévoir si une lésion va évoluer vers un cancer. La confirmation histologique d'une dysplasie (167), le degré de dysplasie (168,174) et les paramètres moléculaires tel que la perte d'hétérozygotie, peuvent être utilisés pour statuer le risque individuel de chaque patient.

Ces techniques ne sont pas prédictives d'autant plus que les biopsies ne sont pas toujours représentatives.(168)

Les paramètres cliniques conventionnels tels que la localisation de la lésion ou le tabagisme ne sont pas fiables, même si des leucoplasies étendues (>200mm²) et d'aspect hétérogène sont plus susceptibles de se transformer en lésions malignes.(175)

Les patients qui ont été traités avec succès pour un carcinome épidermoïde primaire présentent un réel risque de récurrence ou de seconde tumeur primitive. La surveillance est donc primordiale. À 10 ans, 7% des patients connaîtront une récurrence et 15% une seconde tumeur primitive.

Chez les patients atteints de lésions potentiellement malignes/carcinomes épidermoïdes à haut risque, les altérations moléculaires peuvent se propager jusqu'à des sites éloignés. C'est pour cela que des dysplasies et même des carcinomes épidermoïdes micro-invasifs peuvent être retrouvés sur des sites buccaux cliniquement sains opposés à ceux présentant initialement les lésions.(105,176)

C'est dans ce contexte que le VELscope® trouve sa place comme aide au diagnostic en :

- permettant un diagnostic plus précoce, quand bien même les tissus apparaissent cliniquement sains,
- identifiant les changements de la muqueuse de sorte à déterminer le besoin et l'emplacement idéal du site de biopsie,
- permettant la suppression complète d'un carcinome épidermoïde en identifiant plus précisément la zone environnante de changement tissulaire.

Les patients atteints de lésions potentiellement malignes ou de carcinomes épidermoïdes sont fréquemment soumis à des biopsies durant leur suivi. Il en résulte une anxiété et un inconfort sans garantie que la muqueuse soit saine.

Selon Balevi,(116) l'application idéale du VELscope® est la surveillance des patients suivis dans les services de cancérologie où la probabilité de survenue d'un carcinome épidermoïde est supérieure à 10%.

Lane et al. (87), ont mené la première étude pilote de validation de l'utilisation du VELscope® chez les patients ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome épidermoïde.

Toutes les lésions jugées suspectes à la lumière blanche ainsi que les résultats obtenus avec le bleu de Toluidine ont été biopsiés et le diagnostic histopathologique a ensuite été rétrospectivement comparé à la perte de fluorescence. Dans ce contexte, le VELscope® a atteint une sensibilité de 98% et une spécificité de 100%, démontrant les avantages significatifs de ce dispositif pour cette catégorie de patients.

Poh et al.(112), ont démontré que le VELscope® permettait de délimiter la zone à haut risque entourant la tumeur primitive avant la résection chirurgicale. Cette zone correspondait de manière fiable à la modification moléculaire des tissus (perte de l'hétérozygotie 3p et 9p) avant même qu'elle ne soit visible histologiquement, ce qui remettait en question l'histologie comme gold standard.

Le VELscope® s'est avéré utile également pour le suivi des patients atteint d'un cancer ou d'une dysplasie en identifiant de nouvelles lésions dans des tissus cliniquement sains, au niveau de sites éloignés de la lésion d'origine, soulignant l'importance de la surveillance de l'ensemble de la cavité buccale.(113)

Tsui et al. (177) ont comparé le VELscope® au bleu de toluidine pour délimiter la zone entourant la tumeur. Tandis que le bleu de Toluidine ne colorait que des zones isolées correspondant au carcinome épidermoïde à un stade précoce, le VELscope® identifiait une zone plus large de dysplasie.

Ces études (112,113,177) montrent que le VELscope® est utile dans la surveillance des patients avec antécédents de dysplasie, ainsi que pour délimiter la zone à haut risque entourant la tumeur primaire.

Elles montrent également que le VELscope® permet le diagnostic de lésions considérées comme « indécélables » sous lumière blanche. Cependant, en analysant avec précision la documentation photographique des cas, des modifications étaient cliniquement visibles au niveau des zones considérées comme « indécélables ».

La délimitation des marges chirurgicales par fluorescence d'une dysplasie ou d'un carcinome épidermoïde a un impact significatif sur la survie des patients (105,137,164,166) en réduisant le risque de récurrence au cours de la première année à 0% contre 25% si les marges avaient été déterminées cliniquement.(137)

Bien qu'il soit discutable de ne pas définir de faux-négatifs dans la mesure où il est impossible de biopsier la totalité de la muqueuse, (105) les patients pour lesquels il n'existait pas de perte de fluorescence n'ont pas développé de nouvelles tumeurs au cours de cette étude.

La surveillance des patients aux antécédents de lésions potentiellement malignes/carcinomes épidermoïdes est souvent compliquée du fait de la modification des muqueuses en raison de la chirurgie et de la radiothérapie antérieures. Ces modifications muqueuses rendent l'interprétation clinique et par fluorescence difficile. Dans ce contexte, le VELscope® présentait une sensibilité très limitée de 27% et une spécificité de 78%.(161) La faible sensibilité obtenue dans cette étude est inquiétante, car l'échantillon appartenait à une population considérée à haut risque dans laquelle les récurrences doivent être diagnostiquées de manière systématique.

Ainsi, pour certains auteurs, l'interprétation subjective des résultats obtenus grâce au VELscope® est considéré comme un frein important et

l'appareil jugé d'aucune utilité pour la surveillance des patients à haut risque.(178)

Conclusion:

En s'appuyant sur ces études, Fedele (147), affirme que l'utilisation du VELscope® en omnipratique est anecdotique et qu'elle doit être principalement utilisée pour aider les praticiens expérimentés à augmenter leur capacité à diagnostiquer des lésions potentiellement malignes/carcinomes épidermoïdes chez des patients à haut risque fréquentant des services spécialisés. La principale difficulté en omnipratique réside dans la distinction fiable des lésions. Rien ne remplace donc une formation et une expérience solide en pathologie de la muqueuse buccale. Et c'est parce qu'un dentiste diagnostique généralement un carcinome épidermoïde tous les 7 à 10 ans (116), que les dangers d'un examen superficiel et rapide de la muqueuse buccale sont bien réels. Cependant, l'impact sur la vie des patients est dévastateur et mérite les 2 minutes de plus requise pour l'examen par le praticien traitant.

Conclusion

La détection précoce des lésions buccales est nécessaire afin d'améliorer le taux de survie du cancer buccal. En effet, le cancer buccal est l'un des rares cancers qui n'a connu aucune décroissance significative dans son taux de mortalité depuis les 30 dernières années.

Les lacunes de l'examen conventionnel ont conduit à la mise en place d'appareils complémentaires. L'autofluorescence peut s'avérer être une méthode utile dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses de la muqueuse buccale.

Le VELscope® est décrit un moyen simple et non invasif qui vise à améliorer le dépistage des cancers, à en assurer la surveillance après leur traitement, à aider au choix de la zone à biopsier et à guider le chirurgien dans le choix des marges d'exérèse.

Concernant le dépistage, le VELscope® est un appareil utile pour des praticiens expérimentés chez des patients à haut risque. Cependant, il ne se substitue pas à un examen clinique classique et son utilisation requiert des connaissances théoriques poussées sur les pathologies de la muqueuse buccale. L'inspection visuelle sous lumière blanche, suivie d'une biopsie en cas de lésion suspecte, demeure le gold standard.

La plupart des études ont conclu que le VELscope® pouvait aider un clinicien expérimenté dans la détection des lésions précancéreuses. Cependant, les résultats de l'examen au VELscope® doivent être analysés avec attention en raison d'un taux élevé de faux-positifs.

La fluorescence est un outil pouvant être d'une grande aide dans la détermination des marges chirurgicales. Elle permet une excision plus large de la lésion et réduit ainsi le risque de récurrence et facilite la surveillance. Cependant, le VELscope® ne peut pas être systématisé à la population générale dans le dépistage du cancer buccal dans un cabinet d'omnipratique. Il serait pour cela nécessaire de standardiser son protocole d'utilisation et de former les praticiens à sa bonne

application. En attendant, l'examen clinique complet et minutieux de l'ensemble des muqueuses de la cavité orale doit rester systématique lors de la visite chez le chirurgien-dentiste.

Bibliographie

1. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Delafosse P, Guizard AV. Épidémiologie des cancers de la cavité buccale en France. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1 juin 2011;112(3):164-71.
2. Paré A, Joly A. Cancers de la cavité buccale : facteurs de risque et prise en charge. Presse méd. 2017 ; 46(3) : 320-330.
3. Righini CA, Karkas A, Morel N, Soriano E, Reyt E. Facteurs de risque des cancers de la cavité buccale, du pharynx (cavum exclu) et du larynx. Presse méd. 2008 ; 37(9) : 1229-40
4. Office of the surgeon general (US), Office of smoking and Health (US). The health consequences of smoking: a report of the surgeon general [Internet]. Atlanta: Centers for disease control and prevention; 2004 [consulté le 6 février 2018]. 2, Cancer. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44701/>
5. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J Chronic Dis. déc 1972;25(12):711-6.
6. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. Dent Today. oct 2006;25(10):94, 96-7.
7. The oral cancer Foundation. Oral Cancer Facts [Internet]. 2017 [consulté le 24 septembre 2018]. Disponible sur: <https://oralcancerfoundation.org/facts/>
8. Ng SK, Kabat GC, Wynder EL. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. J Natl Cancer Inst. 5 mai 1993;85(9):743-5.
9. Taylor B, Rehm J. When risk factors combine: The interaction between alcohol and smoking for aerodigestive cancer, coronary heart disease, and traffic and fire injury. Addict Behav. 1 sept 2006;31(9):1522-35.
10. Institut national du cancer. Réduire les risques de cancer - Alimentation [Internet]. 2016 [consulté le 12 février 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alimentation>
11. Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamäki H, Lindqvist C, Rautio M, et coll. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. Carcinogenesis. avr 2000;21(4):663-8.
12. Howie NM, Trigkas TK, Cruchley AT, Wertz PW, Squier CA, Williams DM. Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. Oral Dis. nov 2001;7(6):349-54.

13. Arrivé E, Ligier K, Trouillet M, Harouna AM, Reberdière M de la, Fricain J-C. Revue systématique des facteurs de risque modifiables des cancers de la muqueuse buccale. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2012 ; 18(1):25-37.
14. Barthélémy I, Sannajust J-P, Revol P, Mondié J-M. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale*. 2005 : 1-13. [Article 22-063-A-10].
15. St Guily JL, Jacquard A-C, Prétet J-L, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et coll. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *J Clin Virol*. 2011;51(2):100-4.
16. Marandas P. Cancers des voies aéro-digestives supérieures : données actuelles. Paris : Elsevier Masson ; 2004. 240 p.
17. IARC (International Agency for Research on Cancer) working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Humans papillomavirus [Internet]. Lyon: International agency for research on cancer. Geneva: WHO Press; 2007 [consulté le 12 février 2018]: 670 p. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/index.php>
18. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et coll. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 5 déc 2007;99(23):1801-10.
19. Brown LM, Gridley G, Diehl SR, Winn DM, Harty LC, Otero EB, et coll. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer*. 15 oct 2001;92(8):2102-8.
20. Baba ND. Cancer de la cavité orale chez trois frères germains en Mauritanie. *Pan Afr Med J* [Internet]. 14 nov 2016 [consulté le 15 février 2018]; 25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5326065/>
21. Ahrens W, Pohlbeln H, Foraita R, Nelis M, Lagiou P, Lagiou A, et coll. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. *Oral Oncol*. juin 2014;50(6):616-25.
22. Denis V. Illustration médicale: coupe de la muqueuse buccale [Internet]. 2012 [consulté le 1 janvier 2018]; Disponible sur: <http://www.illustration-medicale.fr>
23. Moreau N, Vaucard E, Ejeil A-L, Gaultier F, Dridi S-M. Les leucoplasies buccales: des lésions potentiellement malignes. *Le Fil Dentaire* [Internet]. 2012 [consulté le 18 avril 2018]; n°73 : p. 10. Disponible sur: www.lefildentaire.com/images/stories/books/LFD-73.pdf
24. Gauzeran D. Lésions à risque et cancers de la bouche: diagnostic et traitement. Rueil-Malmaison : Éditions CdP ; 2007. 151 p.
25. Fricain J-C, Chaux-Bodard A-G, Boisrame Gastrin S, Cousty S, Lesclois P, Lefevre B. *Chirurgie orale*. Paris : Éditions Espace id; 2017. 534 p.

26. Tarragano H, Missika P, Moyal F, Roche Y. La chirurgie orale. Rueil-Malmaison : Éditions CdP ; 2010. 280 p.
27. Université médicale virtuelle francophone. Examens cytologiques [Internet]. [consulté le 21 février 2018]. Disponible sur: <http://umvf.omsk-osma.ru/campus-dermatologie/Path%20Bucal/demarchediagnostique/cours/0800faq.html>
28. Carpenter WM, Silverman S. Oral cancer: the role of the dentist in prevention and early detection. *Dent Today*. mai 2001;20(5):92-7.
29. Kahn MA. Oral exfoliative cytology procedures: conventional, brush biopsy and ThinPrep. *J Tenn Dent Assoc*. 2001;81(1):17-20.
30. Richart RM. A clinical staining test for the in vivo delineation of dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 15 juill 1963;86:703-12.
31. Richards D. Does toluidine blue detect more oral cancer? *Evid Based Dent*. 2010;11(4):104-5.
32. Huber MA, Bsoul SA, Terezhalmay GT. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int*. 2004;35(5):378-84.
33. Vashisht N, Ravikiran A, Samatha Y, Rao PC, Naik R, Vashisht D. Chemiluminescence and Toluidine Blue as Diagnostic Tools for Detecting Early Stages of Oral Cancer: An invivo Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):ZC35-8.
34. Sambandham T, Masthan KMK, Kumar MS, Jha A. The Application of Vizilite in Oral Cancer. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(1):185-6.
35. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol*. déc 2009;45(12):e227-231.
36. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(7):896-905; quiz 993-4.
37. Oh ES, Laskin DM. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):424-6.
38. Le D, Le A, Holtzman J, Stein J, Wilder-Smith P. Imagerie optique de la cavité buccale. *Laser* [Internet]. 2012 [consulté le 1 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/38554462/imagerie-optique-de-la-cavitac-buccale>
39. Jain N, Nagarajappa AK, Bhasin M, Pandya D, Tripathi KP. Role of Chemiluminescence examination as non-invasive diagnostic tool in early detection of Leukoplakia. *J Oral Biol Craniofacial Res*. déc 2018;8(3):177-81.

40. Epstein JB, Silverman S, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol.* juin 2008;44(6):538-44.
41. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et coll. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc.* 2010;141(2):151-6.
42. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juill 2005;34(5):521-7.
43. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):541-4.
44. De Veld DCG, Witjes MJH, Sterenborg HJCM, Roodenburg JLN. The status of in vivo autofluorescence spectroscopy and imaging for oral oncology. *Oral Oncol.* févr 2005;41(2):117-31.
45. van Staveren HJ, van Veen RLP, Speelman OC, Witjes MJH, Star WM, Roodenburg JLN. Classification of clinical autofluorescence spectra of oral leukoplakia using an artificial neural network: a pilot study. *Oral Oncol.* 1 mai 2000;36(3):286-93.
46. de Veld DCG, Skurichina M, Witjes MJH, Duin RPW, Sterenborg HJCM, Roodenburg JLN. Clinical study for classification of benign, dysplastic, and malignant oral lesions using autofluorescence spectroscopy. *J Biomed Opt.* oct 2004;9(5):940-50.
47. Kulapaditharom B, Boonkitticharoen V. Performance characteristics of fluorescence endoscope in detection of head and neck cancers. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* janv 2001;110(1):45-52.
48. Ayoub HM, Newcomb TL, McCombs GB, Bonnie M. The Use of Fluorescence Technology versus Visual and Tactile Examination in the Detection of Oral Lesions: A Pilot Study. *J Dent Hyg.* 2015;89(1):63-71.
49. Casas A, Batlle A. Rational design of 5-aminolevulinic acid derivatives aimed at improving photodynamic therapy. *Curr Med Chem Anti-Cancer Agents.* juill 2002;2(4):465-75.
50. Chang C-J, Wilder-Smith P. Topical application of photofrin for photodynamic diagnosis of oral neoplasms. *Plast Reconstr Surg.* juin 2005;115(7):1877-86.
51. Leunig A, Rick K, Stepp H, Goetz A, Baumgartner R, Feyh J. [Photodynamic diagnosis of neoplasms of the mouth cavity after local administration of 5-aminolevulinic acid]. *Laryngorhinootologie.* août 1996;75(8):459-64.

52. Nitin N, Rosbach KJ, El-Naggar A, Williams M, Gillenwater A, Richards-Kortum RR. Optical molecular imaging of epidermal growth factor receptor expression to improve detection of oral neoplasia. *Neoplasia*. 2009;11(6):542-51.
53. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et coll. Optical Coherence Tomography. *Science*. 22 nov 1991;254(5035):1178-81.
54. Fercher AF, Hitzengerger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In Vivo Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 1 juill 1993;116(1):113-4.
55. Tsai M-T, Lee H-C, Lu C-W, Wang Y-M, Lee C-K, Yang CC, et coll. Delineation of an oral cancer lesion with swept-source optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. août 2008;13(4):044012.
56. Wilder-Smith P, Lee K, Guo S, Zhang J, Osann K, Chen Z, et coll. In vivo diagnosis of oral dysplasia and malignancy using optical coherence tomography: preliminary studies in 50 patients. *Lasers Surg Med*. juill 2009;41(5):353-7.
57. Sudbø J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1270-8
58. Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. Items 145, 141 : Tumeurs de la cavité buccale [Support de cours]. 2011 [consulté le 19 février 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement/stomatologie6/site/html/cours.pdf>
59. Lambiel DS. Changements dans la nouvelle c- lassification TNM en oncologie -cervico-faciale. *Rev méd suisse*. 2017;5(13): 1684-9.
60. Pivot X, Schneider M, Demard F. Carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures: nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2003. 198 p.
61. Moreno-Ruiz S. Prise en charge précoce post-opératoire en service de cancérologie ORL: état de l'art, enquête et expérimentation auprès d'un groupe de patients ayant bénéficié d'une chirurgie de la cavité buccale et/ou de l'oropharynx [Mémoire d'orthophonie]. Nice : Université de Nice Sophia - Antipolis. Ecole d'orthophonie ; 2014. 186 p.
62. Jégoux F, Le Breton A, Henry J-S. Chirurgie des cancers de la cavité buccale : exérèse et réparation. *EMC - Techniques chirurgicales - Tête et cou* 2015;10(1):1-25 [Article 46-240].
63. Huang T-T, Huang J-S, Wang Y-Y, Chen K-C, Wong T-Y, Chen Y-C, et coll. Novel quantitative analysis of autofluorescence images for oral cancer screening. *Oral Oncol*. mai 2017;68:20-6.

64. Balasubramaniam AM, Sriraman R, Sindhuja P, Mohideen K, Parameswar RA, Muhamed Haris KT. Autofluorescence based diagnostic techniques for oral cancer. *J Pharm Bioallied Sci.* août 2015;7(Suppl 2):S374-377.
65. Fricain J-C. [Autofluorescence for the detection of potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity lining]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* févr 2011;112(1):16-21.
66. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* avr 2011;61(2):69-90.
67. Panzarella V, Pizzo G, Calvino F, Compilato D, Colella G, Campisi G. Diagnostic delay in oral squamous cell carcinoma: the role of cognitive and psychological variables. *Int J Oral Sci.* mars 2014;6(1):39-45.
68. Bellesoeur A, Cabel L, Hutt É, Moustarhfir M, Kurtz J-E. *Cancérologie*. Paris: Éditions Vernazobres-Grego; 2016. 400 p.
69. Turpin A, Leblon T, Soria J-C. *L'essentiel en cancérologie*. Paris: Éditions Vernazobres-Grego; 2015. 234 p.
70. INCA (Institut National du Cancer). La prévention primaire des cancers en France [Internet]. Juin 2015 [consulté le 30 octobre 2018]; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/content/download/128308/1560095/file/FR%20FacteursRisques-2015-V3.pdf>
71. Taulelle M, Lemarié E. *Le Dépistage du Cancer bronchique*. Paris: Éditions Springer; 2005. 120 p.
72. Moan J, Peng Q. An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Res.* oct 2003;23(5A):3591-600.
73. Frochot C, Barberi-Heyob M, Blanchard-Desce M, Bolotine L, Bonneau S, Jimenez CM, et coll. La thérapie photodynamique : état de l'art et perspectives. *Actual chim.* 2015; (397-398):46-50.
74. Andersson-Engels S, Canti G, Cubeddu R, Eker C, af Klinteberg C, Pifferi A, et coll. Preliminary evaluation of two fluorescence imaging methods for the detection and the delineation of basal cell carcinomas of the skin. *Lasers Surg Med.* 1 janv 2000;26(1):76-82.
75. Wagnières GA, Star WM, Wilson BC. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications. *Photochem Photobiol.* nov 1998;68(5):603-32.
76. Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. Further Evaluation of the Use of Hematoporphyrin Derivative As a New Aid for the Endoscopic Detection of Malignant Disease*. *Dis Chest.* 1 déc 1964;46(6):676-9.
77. Doiron DR, Profio E, Vincent RG, Dougherty TJ. Fluorescence bronchoscopy for detection of lung cancer. *Chest.* juill 1979;76(1):27-32.

78. Betz CS, Stepp H, Janda P, Arbogast S, Grevers G, Baumgartner R, et coll. A comparative study of normal inspection, autofluorescence and 5-ALA-induced PPIX fluorescence for oral cancer diagnosis. *Int J Cancer*. 10 janv 2002;97(2):245-52.
79. Profio AE, Doiron DR. A feasibility study of the use of fluorescence bronchoscopy for localization of small lung tumours. *Phys Med Biol*. sept 1977;22(5):949-57.
80. Veld DCG de. Autofluorescence spectroscopy for the classification of oral lesions [Internet]. s.n.; 2005 [consulté le 5 mars 2018]. Disponible sur: [https://www.rug.nl/research/portal/publications/autofluorescence-spectroscopy-for-the-classification-of-oral-lesions\(52a7e111-6a8b-408e-9cb2-b11c7edada0f\)/export.html](https://www.rug.nl/research/portal/publications/autofluorescence-spectroscopy-for-the-classification-of-oral-lesions(52a7e111-6a8b-408e-9cb2-b11c7edada0f)/export.html)
81. Bourg-Heckly SMG. Photodiagnostic et chirurgie guidés par la fluorescence. *Actualité chim*. 2015; (397-398):41-45.
82. Taulelle M, Lemarié E. Le dépistage du cancer bronchique: de l'espoir à la réalité. Paris: Edition Springer Science & Business Media; 2005. 118 p.
83. Falco J, Dip F, Quadri P, de la Fuente M, Rosenthal R. Cutting Edge in Thyroid Surgery: Autofluorescence of Parathyroid Glands. *J Am Coll Surg*. août 2016;223(2):374-80.
84. De Leeuw F, Breuskin I, Abbaci M, Casiraghi O, Mirghani H, Ben Lakhdar A, et coll. Intraoperative Near-infrared Imaging for Parathyroid Gland Identification by Auto-fluorescence: A Feasibility Study. *World J Surg*. 2016;40(9):2131-8.
85. Anidjar M, Ettori D, Cussenot O, Meria P, Desgrandchamps F, Cortesse A, et coll. Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder tumors: dependence on the excitation wavelength. *J Urol*. nov 1996;156(5):1590-6.
86. Sawan D, Mashlah A. Evaluation of premalignant and malignant lesions by fluorescent light (VELscope). *J Int Soc Prev Community Dent*. juin 2015;5(3):248-54.
87. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, et coll. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt*. avr 2006;11(2):024006.
88. Matsumoto K. [Detection of potentially malignant and malignant lesions of oral cavity using autofluorescence visualization device]. *Kokubyo Gakkai Zasshi*. juin 2011;78(2):73-80.
89. Fourie J. VELscope: shedding light on its ideal application. *SADJ (Houghton)*. 2018; 73(2):7.
90. Kordbacheh F, Bhatia N, Farah CS. Patterns of differentially expressed genes in oral mucosal lesions visualised under autofluorescence (VELscopeTM). *Oral Dis*. mai 2016;22(4):285-96.

91. Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 mai 2009;14(5):E210-216.
92. Richards-Kortum R, Sevick-Muraca E. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis. *Annu Rev Phys Chem*. 1996;47:555-606.
93. de Veld DCG, Sterenborg HJCM, Roodenburg JLN, Witjes MJH. Effects of individual characteristics on healthy oral mucosa autofluorescence spectra. *Oral Oncol*. sept 2004;40(8):815-23.
94. Currie BL, Williams PM, Poh CF. Is the message clear? Talking with your patient about oral cancer screening. *J Can Dent Assoc*. avr 2008;74(3):255-6.
95. LED Dental. VELscope Vx Step-By-Step Examination Guide. [Internet]. 2019 [consulté le 2 février 2018]; Disponible sur: <https://ledapteryx.com/velscope-vx/>
96. Laronde DM, Williams PM, Hislop TG, Poh C, Ng S, Bajdik C, et coll. Influence of fluorescence on screening decisions for oral mucosal lesions in community dental practices. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2014;43(1):7-13.
97. Morgan D. Oral Surgeons and the VELscope System: Partners in Early Detection & Diagnosis. [Internet]. [consulté le 12 décembre 2018]. Disponible sur: https://ledapteryx.com/wp-content/uploads/2018/02/WhitePaper_OralSurgeonsAndTheVELscopeSystem.pdf
98. Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Tumeurs de la cavité buccale, naso-sinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures [Internet]. 2014 [consulté le 17 février 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/cavitebuccale/site/html/cours.pdf>
99. Drezek R, Brookner C, Pavlova I, Boiko I, Malpica A, Lotan R, et coll. Autofluorescence microscopy of fresh cervical-tissue sections reveals alterations in tissue biochemistry with dysplasia. *Photochem Photobiol*. juin 2001;73(6):636-41.
100. Pavlova I, Sokolov K, Drezek R, Malpica A, Follen M, Richards-Kortum R. Microanatomical and biochemical origins of normal and precancerous cervical autofluorescence using laser-scanning fluorescence confocal microscopy. *Photochem Photobiol*. mai 2003;77(5):550-5.
101. Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Assaf AT, Blessmann M, et coll. The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) - a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med*. 23 août 2013;9:23.

102. Sweeny L, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Clemons L, Rosenthal EL. Assessment of tissue autofluorescence and reflectance for oral cavity cancer screening. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2011;145(6):956-60.
103. Ganga RS, Gundre D, Bansal S, Shirsat PM, Prasad P, Desai RS. Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope. *Oral Oncol*. déc 2017;75:67-74.
104. Simonato LE, Tomo S, Miyahara GI, Navarro RS, Villaverde AGJB. Fluorescence visualization efficacy for detecting oral lesions more prone to be dysplastic and potentially malignant disorders: a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 1 mars 2017;17:1-4.
105. Jayaprakash V, Sullivan M, Merzianu M, Rigual NR, Loree TR, Popat SR, et coll. Autofluorescence-guided surveillance for oral cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa*. nov 2009;2(11):966-74.
106. Ohnishi Y, Fujii T, Ugaki Y, Yasui H, Watanabe M, Dateoka S, et coll. Usefulness of a fluorescence visualization system for the detection of oral precancerous and early cancerous lesions. *Oncol Rep*. juill 2016;36(1):514-20.
107. Sawataishi M, Karaki Y, Kawaguchi M, Saitoh M, Saeki T, Yamada A, et coll. The examination of the coloring mechanism of the human esophageal epithelium by Lugol's solution. *Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho*. 1989;40(3):252-7.
108. Yokoo K, Noma H, Inoue T, Hashimoto S, Shimono M. Cell proliferation and tumour suppressor gene expression in iodine unstained area surrounding oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. févr 2004;33(1):75-83.
109. Farah CS, Kordbacheh F, John K, Bennett N, Fox SA. Molecular Classification of Autofluorescence Excision Margins in Oral Potentially Malignant Disorders. *Oral Dis*. 2018;24(5):732-740.
110. Vedtofte P, Holmstrup P, Hjørting-Hansen E, Pindborg JJ. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. déc 1987;16(6):656-64.
111. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1 févr 1984;53(3):563-8.
112. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, et coll. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006;12(22):6716-22.

113. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, et coll. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck*. janv 2007;29(1):71-6.
114. Poh CF, Anderson DW, Durham JS, Chen J, Berean KW, MacAulay CE, et coll. Fluorescence Visualization-Guided Surgery for Early-Stage Oral Cancer. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. mars 2016;142(3):209-16.
115. Koch FP, Kaemmerer PW, Biesterfeld S, Kunkel M, Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions--a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig*. déc 2011;15(6):975-82.
116. Balevi B. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol*. avr 2011;39(2):171-6.
117. Cânjău S, Todea DCM, Sinescu C, Pricop MO, Duma VF. Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions. *Romanian J Morphol Embryol*. 2018;59(1):203-9.
118. Marzouki HZ, Tuong Vi Vu T, Ywakim R, Chauvin P, Hanley J, Kost KM. Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41(3):164-8.
119. Ford PJ, Farah CS. Early detection and diagnosis of oral cancer: Strategies for improvement. *J Cancer Policy*. 1 mars 2013;1(1):e2-7.
120. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol*. juin 2010;46(6):414-7.
121. Brocklehurst P, Kujan O, Glenny A-M, Oliver R, Sloan P, Ogden G, et coll. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 nov 2010;(11):CD004150.
122. Shuman AG, Entezami P, Chernin AS, Wallace NE, Taylor JMG, Hogikyan ND. Demographics and efficacy of head and neck cancer screening. *Otolaryngol-- Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2010;143(3):353-60.
123. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et coll. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9475):1927-33.
124. Scully C, Petti S. Overview of cancer for the healthcare team: aetiopathogenesis and early diagnosis. *Oral Oncol*. juin 2010;46(6):402-6.
125. Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, et coll. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2006;10(14):1-144, iii-iv.

126. Bodner L, Manor E, Friger MD, van der Waal I. Oral squamous cell carcinoma in patients twenty years of age or younger--review and analysis of 186 reported cases. *Oral Oncol.* févr 2014;50(2):84-9.
127. Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck.* avr 2010;32(4):499-503.
128. Lim K, Moles DR, Downer MC, Speight PM. Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *Br Dent J.* 10 mai 2003;194(9):497-502; discussion 493.
129. Netuveli G, Sheiham A, Watt RG. Does the « inverse screening law » apply to oral cancer screening and regular dental check-ups? *J Med Screen.* 2006;13(1):47-50.
130. McNamara KK, Martin BD, Evans EW, Kalmar JR. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* nov 2012;114(5):636-43.
131. Nagi R, Reddy-Kantharaj Y-B, Rakesh N, Janardhan-Reddy S, Sahu S. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2016;21(4):e447-455.
132. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich N-C, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2012;21(5):460-6.
133. Babiuch K, Chomyszyn-Gajewska M, Wyszynska-Pawelec G. The use of VELscope® for detection of oral potentially malignant disorders and cancers – a pilot study. *Med Biol Sci.* 2012;26(4):11-16.
134. Sharwani A, Jerjes W, Salih V, MacRobert AJ, El-Maaytah M, Khalil HSM, et coll. Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy. *J Photochem Photobiol B.* avr 2006;83(1):27-33.
135. Paderni C, Compilato D, Carinci F, Nardi G, Rodolico V, Lo Muzio L, et coll. Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. *Int J Immunopathol Pharmacol.* juin 2011;24(2 Suppl):121-8.
136. Sackett DL, (éd.). *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM.* 7. print. New York: Churchill Livingstone; 1998. 250 p.
137. Poh CF, MacAulay CE, Zhang L, Rosin MP. Tracing the « at-risk » oral mucosa field with autofluorescence: steps toward clinical impact. *Cancer Prev Res Phila Pa.* mai 2009;2(5):401-4.

138. Lane P, Poh CF, Durham JS, Zhang L, Lam SF, Rosin M, et coll. Fluorescence-guided surgical resection of oral cancer reduces recurrence. Dans: SPIE 7883, Photonic Therapeutics and Diagnostics, VII. San Francisco: SPIE BIOS; 2011. [doi: 10.1117/12.876062].
139. López-Jornet P, De la Mano-Espinosa T. The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg.* mai 2011;9(2):97-100.
140. Elwood JM, Gallagher RP. Factors influencing early diagnosis of cancer of the oral cavity. *Can Med Assoc J.* 1985;133(7):651-6.
141. Elwood JM, Gallagher RP. Dental surveillance produces earlier diagnosis of oral cavity cancers. *J Can Dent Assoc.* oct 1986;52(10):845-7.
142. Mignogna MD, Fedele S. Oral cancer screening: 5 minutes to save a life. *Lancet.* 2005;365(9475):1905-6.
143. Huber MA. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool. *Tex Dent J.* juin 2009;126(6):528-35.
144. Huff K, Stark PC, Solomon LW. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. *Gen Dent.* févr 2009;57(1):34-8.
145. Comisi JC. Oral human papillomavirus lesion identified using VELscope instrumentation: case report. *Gen Dent.* oct 2008;56(6):548-50.
146. Balevi B. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc.* sept 2007;73(7):603-6.
147. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol.* 30 janv 2009;1:5.
148. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol.* déc 2014;50(12):1131-6.
149. Walsh T, Liu JLY, Brocklehurst P, Glennly A-M, Lingen M, Kerr AR, et coll. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 nov 2013;(11):CD010173.
150. Brinkman BMN, Wong DTW. Disease mechanism and biomarkers of oral squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* mai 2006;18(3):228-33.
151. Dios PD, Lestón JS. Oral cancer pain. *Oral Oncol.* juin 2010;46(6):448-51.
152. Laronde DM. A magic wand for the community dental office? Observations from the British Columbia Oral Cancer Prevention Program. *J Can Dent Assoc.* 2007;73:607–609.

153. Jané-Salas E, Blanco-Carrión A, Jover-Armengol L, López-López J. Autofluorescence and Diagnostic Accuracy of Lesions of Oral Mucosa: A Pilot Study. *Braz Dent J.* déc 2015;26(6):580-6.
154. Bhatia N, Matias MAT, Farah CS. Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncol.* oct 2014;50(10):1012-9.
155. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol.* mars 2004;40(3):264-73.
156. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent.* août 2008;21(4):199-209.
157. Rosin MP, Poh CF, Elwood JM, Williams PM, Gallagher R, MacAulay C, et coll. New hope for an oral cancer solution: together we can make a difference. *J Can Dent Assoc.* avr 2008;74(3):261-6.
158. Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol.* juin 2010;46(6):407-10.
159. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(10):575-80.
160. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JLY, Lingen MW, et coll. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 mai 2015;(5):CD010276.
161. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mai 2011;111(5):568-77.
162. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol.* avr 2011;47(4):274-7.
163. Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck.* juin 2012;34(6):856-62.
164. Moro A, Di Nardo F, Boniello R, Marianetti TM, Cervelli D, Gasparini G, et coll. Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. *J Craniofac Surg.* nov 2010;21(6):1899-903.
165. Poh CF, Ng S, Berean KW, Williams PM, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc.* avr 2008;74(3):283-8.

166. Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia-to treat or not to treat. *Oral Dis.* sept 2016;22(6):494-7.
167. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol.* sept 1997;33(5):291-301.
168. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007;36(5):262-6.
169. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, et coll. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(6):540-4.
170. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, et coll. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 juill 2016;7:CD001829.
171. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* sept 1953;6(5):963-8.
172. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(2):63-9.
173. Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, Al-Hashimi I, Axéll T, et coll. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mars 2007;103 Suppl:S19.e1-12.
174. Bouquot JE, Speight PM, Farthing PM. Epithelial dysplasia of the oral mucosa—Diagnostic problems and prognostic features. *Curr Diagn Pathol.* févr 2006;12(1):11-21.
175. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* mai 2006;42(5):461-74.
176. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2002;31(3):262-6.
177. Tsui IFL, Garnis C, Poh CF. A dynamic oral cancer field: unraveling the underlying biology and its clinical implication. *Am J Surg Pathol.* nov 2009;33(11):1732-8.
178. Scheer M, Fuss J, Derman MA, Kreppel M, Neugebauer J, Rothamel D, et coll. Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg.* mars 2016;20(1):27-33.

Table des matières

Liste des abréviations	13
Liste des figures	15
Liste des tableaux.....	17
Introduction.....	18
PREMIERE PARTIE	20
LE CANCER BUCCAL.....	20
1. Les cancers de la cavité buccale d'un point de vue anatomique	21
1.1 Définition de la cavité buccale	21
1.2 Limites de la cavité buccale.....	21
1.3 Principales localisations des cancers de la cavité buccale.....	22
1.3.1 La langue mobile.....	22
1.3.2 Le plancher buccal.....	22
1.3.3 Autres localisations	23
2. Principaux facteurs de risque	24
2.1 Le tabac.....	24
2.2 L'alcool (éthanol)	25
2.3 Synergie éthylo-tabagique	25
2.4 Les facteurs nutritionnels.....	26
2.5 Les lésions précancéreuses	26
2.6 Le virus du papillome humain.....	28
2.7 Autres facteurs de risque du cancer de la cavité buccale.....	29
2.7.1 Les antécédents familiaux.....	29
2.7.2 La mauvaise hygiène bucco-dentaire	29
3. Dépistage, diagnostic et traitement	30
3.1 Histologie et anatomopathologie	30
3.1.1 Muqueuse buccale normale et dysplasique	30

3.1.2	Dysplasie et cancer.....	32
3.1.3	Histologie du carcinome épidermoïde.....	33
3.2	Examen extra-oral et intra-oral	34
3.2.1	Examen extra-oral.....	34
3.2.2	Examen intra-oral.....	35
3.2.2.1	Muqueuse labiale	35
3.2.2.2	Muqueuse jugale	35
3.2.2.3	Muqueuse gingivale	35
3.2.2.4	Face dorsale de la langue	35
3.2.2.5	Face ventrale de la langue	36
3.2.2.6	Plancher buccal.....	36
3.2.2.7	Palais.....	36
3.3	Outils de dépistage des cancers de la cavité buccale	37
3.3.1	Place de la biopsie.....	37
3.3.1.1	Principe	37
3.3.1.2	Indications et contre-indications de la biopsie	38
3.3.1.3	Instrumentation.....	38
3.3.2	Examens cytologiques	39
3.3.2.1	La cytologie exfoliative	40
3.3.2.2	La cytoponction :	41
3.3.3	Le bleu de toluidine.....	42
3.3.3.1	Principe	42
3.3.3.2	Protocole	43
3.3.3.3	Indications	43
3.3.4	Les systèmes optiques de dépistage des cancers de la cavité buccale	44
3.3.4.1	La chimioluminescence (Vizilite®, Vizilite® Plus, Microlux/DL®) ...	44

3.3.4.2	Spectroscopie et imagerie par autofluorescence (AF) (VELscope®, Identify®)	
3.3.4.3	Photosensibilisants.....	54
3.3.4.4	Tomographie par cohérence optique (TCO).....	55
3.3.5	Les tests génétiques	57
3.4	Classification TNM des cancers de la cavité buccale	57
3.5	Traitements	59
3.5.1	Chirurgie des cancers de la cavité buccale.....	59
3.5.2	Radiothérapie.....	59
3.5.3	Chimiothérapie.....	60
3.5.4	Indications thérapeutiques	61
4.	Epidémiologie et prévention.....	62
4.1	Incidence et survie.....	62
4.2	Modification des facteurs de risque	63
4.3	Formation des chirurgiens dentiste.....	64
	DEUXIEME PARTIE	66
	L'AUTOFLUORESCENCE TISSULAIRE (VELSCOPE®)	66
1.	Historique de l'autofluorescence	67
2.	Principaux domaines de l'autofluorescence en cancérologie.....	69
2.1	En pneumologie.....	69
2.2	En ORL.....	69
2.3	En urologie	70
2.4	En gastro-entérologie	70
3.	Principes de la visualisation par fluorescence (VELscope®)	70
4.	Muqueuse buccale normale et variations anatomiques normales sous autofluorescence	73
5.	Tissus anormaux sous auto-fluorescence.....	76
6.	Rôles de l'autofluorescence directe en carcinologie orale	79

6.1	Dépistage des lésions cancéreuses et potentiellement malignes de la cavité buccale.....	79
6.2	Biopsie sous guidage optique.....	82
6.3	Délimitation des marges chirurgicales lors d'une intervention de résection.	82
6.4	Surveillance et suivi.....	86
7.	Avantages et inconvénients du VELscope®	90
TROISIEME PARTIE		92
LE VELSCOPE® AU CABINET DENTAIRE.....		92
1.	Le dépistage du cancer buccal au sein d'un cabinet dentaire.....	93
1.1	Dépistage conventionnel du cancer de la cavité buccal	93
1.1.1	Dépistage basé sur la population.....	93
1.1.2	Dépistage opportuniste	93
1.1.3	Dépistage ciblé	94
1.2	Efficacité du VELscope® comme complément de dépistage du cancer de la cavité buccale.....	94
2.	Réflexion sur la pertinence de l'appareil VELscope® dans l'exercice quotidien des chirurgiens-dentistes.....	100
3.	Place du chirurgien-dentiste dans la détection précoce des cancers de la cavité buccale	102
4.	Applications idéales du système VELscope® en cabinet dentaire.....	104
4.1	En tant que complément de dépistage	104
4.2	Lors de la découverte de patients atteints de pathologies de la muqueuse buccale.....	108
4.3	Au cours du suivi des patient avec une lésion potentiellement maligne/carcinome épidermoïde	113
Bibliographie.....		120

LINDAS Amaury – Intérêt de l'autofluorescence tissulaire dans le dépistage du cancer buccal

Nancy 2019 : 137 pages ; 27 figures ; 15 tableaux.

Th. : Chir-Dent. : Nancy : 2019

Mots clés : autofluorescence, cancer de la cavité buccale, VELscope®, lésion potentiellement maligne, dépistage précoce

Résumé :

Le cancer buccal est l'un des rares types de cancer qui n'a connu aucune décroissance significative dans son taux de mortalité depuis les 30 dernières années.

On dénombre, en France, environ 17 000 nouveaux cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) par an et la mortalité est très élevée, avec 10 500 décès. Les cancers des VADS représentent 10 % environ de l'ensemble des cancers et dans 90 % des cas, ils sont en rapport avec une intoxication alcoolo-tabagique.

Plus la découverte du cancer est précoce, meilleures sont les chances de survie pour les personnes atteintes. En effet, elles sont de 80% après 5 ans alors qu'elles tombent à 20% seulement si le cancer est détecté à un stade avancé.

L'objectif fixé par les hautes instances nationales françaises dans le Plan Cancer 2014–2019 est de « guérir plus de personnes malades, en favorisant des diagnostics précoces grâce aux dépistages ».

L'examen clinique visuel et l'examen complémentaire histologique restent les deux examens de base pour le dépistage des lésions potentiellement malignes de la cavité buccale mais les techniques pour améliorer la visualisation des lésions précancéreuses et des cancers de la bouche sont l'objet de beaucoup de recherches.

Récemment, l'autofluorescence tissulaire a été présentée comme pouvant être utile dans la détection et le diagnostic des lésions cancéreuses et potentiellement malignes de la cavité buccale. Nous nous intéresserons tout particulièrement à la technologie du VELscope® qui a été développée en collaboration avec la British Columbia Cancer Agency (Canada) et le MD Anderson Cancer Center (Etats-Unis). Ce système est basé sur la visualisation directe de la fluorescence du tissu et sur ses modifications en présence d'anomalies. En effet, les cellules malades apparaissent comme des zones sombres sous la lumière fluorescente de l'appareil.

Le but de ce travail sera d'analyser l'efficacité de la technologie VELscope® dans le dépistage des lésions potentiellement malignes et malignes de la cavité buccale et d'évaluer son intérêt dans les divers domaines d'application de la carcinologie buccale (biopsie, délimitation des marges chirurgicales, suivi post-traitement...).

Jury :

<u>Pr C. STRAZIELLE</u>	<u>Professeur des Universités</u>	<u>Président/Directeur</u>
<u>Dr J. GUILLET-THIBAUT</u>	<u>Maître de Conférences des Universités</u>	<u>Co-directeur/Juge</u>
Dr K. YASUKAWA	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr C. EGLOFF-JURAS	Assistante Hospitalo-Universitaire	Juge
Dr G. DOLIVET	Praticien spécialisé CLCC	Juge

Adresse de l'auteur :

LINDAS Amaury
13 rue aux saussaies des dames
57950 MONTIGNY-LES-METZ