

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2016

2016 TOU3 3064

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Etienne FOULQUIER

Le 13 octobre 2016

APPROCHE CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DES LÉSIONS PAPILLOMATEUSES DE LA CAVITÉ BUCCALE

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle VIGARIOS

JURY

Président :	Pr Philippe POMAR
1er assesseur :	Dr Emmanuelle VIGARIOS
2ème assesseur :	Dr Sara DALICIEUX- LAURENCIN
3ème assesseur :	Dr Christelle DUBOSC



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2016

2016 TOU3 3064

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Etienne FOULQUIER

Le 13 octobre 2016

**APPROCHE CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DES
LÉSIONS PAPILLOMATEUSES DE LA CAVITÉ BUCCALE**

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle VIGARIOS

JURY

Président :	Pr Philippe POMAR
1er assesseur :	Dr Emmanuelle VIGARIOS
2ème assesseur :	Dr Sara DALICIEUX- LAURENCIN
3ème assesseur :	Dr Christelle DUBOSC





Faculté de Chirurgie Dentaire



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE



DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Marie-Christine MORICE



HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET



ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER



PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Professeurs d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Adjoints d'Enseignement :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA

Mme DARIES, Mr MARTY

Mr DOMINÉ

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Adjoints d'Enseignement :

Mr BARON

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Professeurs d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistant :

Adjoints d'Enseignement :

Mr HAMEL

Mme NABET, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE***Chef de la sous-section :*** ***Mr BARTHET***

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN

Assistants : Mr RIMBERT, Mme VINEL

Adjoints d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE. ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION***Chef de la sous-section :*** ***Mr COURTOIS***

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY

Assistants : Mme CROS, Mr EL KESRI, Mme GAROBY-SALOM

Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)***Chef de la sous-section :*** ***Mr POULET***

Professeur d'Université : Mr KEMOUN

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE

Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,

Assistant Associé : Mme FURIGA-CHUSSEAU

Adjoints d'Enseignement : Mr SIGNAT, Mme VALERA, Mr BARRE

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE***Chef de la sous-section :*** ***Mr DIEMER***

Professeur d'Université : Mr DIEMER

Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN

Assistant Associé : Mr HAMDAN

Adjoints d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)***Chef de la sous-section :*** ***Mr CHAMPION***

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR

Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr.DESTRUHAUT

Assistants : Mr. CHABRERON, Mr. GALIBOURG, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA

Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA,

Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGEANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE***Chef de la sous-section :*** ***Mme JONIOT***

Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR

Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT

Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 06 septembre 2016

REMERCIEMENTS :

A mes grands-parents,

A ma grand-mère,

La vie a fait que tu n'auras pas vu l'aboutissement de ce travail...je sais que tu en aurais été fière

Ce travail vous est dédié.

A mes parents,

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu durant toutes ces années, rien n'aurait été possible sans vous. J'espère qu'avec cet aboutissement vous serez fiers de moi.

A mon frère Simon,

Merci pour ton aide, ta motivation et ton intérêt que tu as eu pendant mes années d'étude. Encore quelques années et ce sera ton tour !! ;)

A toute ma famille,

Votre soutien et votre présence pendant toutes ces années m'ont permis d'être ici aujourd'hui, je vous en remercie.

A ma sœur de cœur, Jessica (C.....),

Une page entière ne suffirait pas à dire tout ce que tu représentes pour moi tu le sais bien... Alors pour toi un énorme merci pour ta présence indéfectible dans tous les bons et mauvais moments.

A mes meilleurs amis,

Laura, Mathilde, Karl, Simon, Fanny, Céline, Marion que dire...merci de me faire tant rêver, je vous aime !

A mes amis et confrères,

Peschoune, Mgx, Cécile, Géro, Sophie B, Sophie M, Julien, Gaëlle, Thibault, Vinas, Charlotte, Jérôme, Marie, Julie Du, Marine, Mathieu, Clémence, Elyes et tous les autres... merci pour ces 6 années passées avec vous, trop courtes mais tellement intenses !

A des retrouvailles, pour avancer ensemble...

A Jean-Jacques et William,

Je vous remercie de l'opportunité que vous m'avez offerte pour mon premier travail libéral. L'avenir nous réserve beaucoup de choses ensemble et je suis fier d'en faire partie.

A Julie,

Enfin, je ne peux terminer ces remerciements sans t'évoquer...ma compagne de route depuis déjà près de 20 années, ma chère binôme, mon amie. Le destin nous a fait nous rencontrer et nous suivre durant tout ce temps. 20 ans de folie à tes côtés et ce n'est que le début !! Tellement de choses vécues ensemble et tellement d'autres à vivre, à nos déboires et nos réussites durant nos TP et face à nos premiers patients. Punaise tout ça va me manquer... Un énorme merci à toi.

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur POMAR Philippe,

Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

**Lauréat de l'Institut de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale de la
Salpêtrière,**

Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.

Pour vos précieux enseignements théoriques et cliniques suivis tout au long de notre
cursus universitaire,

Pour votre investissement au sein de cette faculté,

Veuillez trouver ici l'expression de notre plus grand respect et nos remerciements les plus
sincères.

A notre Directeur de Thèse,

Madame le Docteur VIGARIOS Emmanuelle,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier à l'Institut Universitaire du
Cancer Toulouse Oncopole,
Docteur en Chirurgie Dentaire,
CES de Prothèse Maxillo-Faciale,
D.E.A. Anthropologie sociale,
Diplôme d'Université de Psychologie Médicale Générale,
Docteur d'Université de l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales,
Diplôme d'Université d'occlusodontie et prothèses,
Diplôme d'Université de dermatologie vénérologie de la muqueuse buccale,
Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait d'accepter la direction de
cette thèse.

Vos qualités d'enseignements, votre savoir et votre sympathie sont à l'origine de notre
envie de continuer à approfondir le domaine de la Dermatologie Buccale.

Pour votre intérêt, votre réactivité et votre disponibilité dans ce travail,

Pour, nous l'espérons, les futurs travaux que nous pourrions mener ensemble,

Veillez trouver ici et dans ce travail l'expression de toute notre estime, notre sympathie
et nos remerciements les plus sincères.

A notre Jury,

Madame le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur de l'Université Paul Sabatier,

Diplôme Universitaire de Parodontologie

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de siéger à notre thèse et nous en
sommes très honorés.

Toutes ces années passées sous votre enseignement nous ont permis d'apprendre,
d'évoluer, de comprendre beaucoup de choses de notre spécialité si complexe. Vos
connaissances, vos compétences et votre rigueur dans tout ce que vous entreprenez sont
un modèle pour nous et pour beaucoup d'autres.

Veuillez recueillir nos remerciements pour tout ce que vous avez fait et tout notre
respect.

A notre Jury,

Madame le Docteur DUBOSC Christelle,

Assistante Hospitalo-Universitaire d'Odontologie

Docteur en Chirurgie-Dentaire

Maîtrise Sciences, Technologies, Santé, mention : Bio Santé

Nous vous remercions d'être un des membres de ce jury.

Cette dernière année nous a permis d'apprendre énormément à vos côtés que ce soit par le côté clinique ou le monitorat. Toujours présente, toujours souriante, et toujours de conseils, merci pour tout.

Merci encore de nous honorer de votre présence, nous vous souhaitons une très belle continuation.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION14

1. LES PAPILLOMAVIRUS15

1.1.	Famille des papillomavirus.....	16
1.2.	Organisation structurale et génomique	18
1.3.	Classification des papillomavirus humains.....	20
1.4.	Mode de transmission des virus	22
1.5.	Cycle de multiplication virale	24
1.6.	Carcinogenèse	26
1.7.	Création d'un nouveau profil de patients à risque en carcinologie ORL.....	29

2..LES LESIONS DE LA CAVITE BUCCALE INDUITES PAR LES PAPILLOMAVIRUS31

2.1.	Approche clinique	31
2.1.1.	L'examen clinique des muqueuses (22)	31
2.1.2.	Les lésions élémentaires des pathologies papillomateuses.....	34
2.1.2.1.	Les nodules (23) (22)	34
2.1.2.2.	Les papules (24) (22)	34
2.1.3.	Les différentes lésions papillomateuses de la cavité buccale liées aux HPV	34
2.1.3.1.	Lésions papillomateuses exophytiques.....	34
2.1.3.1.1.	La verrue vulgaire.....	35
2.1.3.1.2.	Le papillome buccal.....	36
2.1.3.1.3.	Le condylome acuminé	38
2.1.3.2.	Lésions papillomateuses endophytiques	40
2.1.3.2.1.	L'hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck).....	40
2.1.3.2.2.	Le condylome plan	42
2.1.3.2.3.	Le carcinome verruqueux / Leucoplasie verruqueuse proliférative	43
2.1.3.2.3.1.	Le carcinome verruqueux buccal	43

2.1.3.2.3.2.	La leucoplasie verruqueuse proliférative.....	45
2.1.3.3.	Autres lésions papillomateuses endophytiques.....	47
2.1.3.3.1.	La papulose bowénoïde	47
2.1.3.3.2.	La papillomatose respiratoire	48
2.1.3.3.3.	Le syndrome de WHIM.....	48
2.1.3.4.	Diagnostic différentiel	49
2.1.3.4.1.	Papilles physiologiques pelvi-linguales	49
2.1.3.4.2.	Hyperplasie papillaire inflammatoire.....	50
2.1.3.4.3.	Hamartome épithélial	51
2.1.3.4.4.	Acanthosis nigricans.....	51
2.1.3.4.5.	Le xanthome verruciforme.....	52
2.1.3.4.6.	L'hypoplasie dermique focale (en aires)	52
2.1.3.4.7.	La maladie de Cowden	53
2.1.3.4.8.	Lichen plan verruqueux.....	53
2.1.3.4.9.	Carcinome épidermoïde.....	54
2.2.	Approche anatomopathologique	55
2.2.1.	Histologie de la muqueuse buccale (22)	55
2.2.2.	Techniques de laboratoire couramment utilisées pour mettre en évidence le papillomavirus humain dans les lésions papillomateuses	56
2.2.2.1.	La PCR couplée à une hybridation.....	56
2.2.2.2.	L'Hybridation in Situ (HIS)	57
2.2.2.2.1.	L'HIS sur coupes	57
2.2.2.2.2.	L'HIS en phase liquide	58
2.2.2.3.	L'Immunohistochimie de p16 ^{INK4a}	60
2.2.2.4.	Discussion	61
2.2.3.	Nouvelles techniques en développement.....	63

3..PRISE EN CHARGE ET CONDUITE A TENIR POUR LE CHIRURGIEN-DENTISTE	
OMNIPRATICIEN.....	66
3.1. Prise en charge préventive.....	66
3.1.1. La prévention primaire.....	67
3.1.1.1. Information et éducation des patients.....	67
3.1.1.2. Les stratégies de vaccination.....	68
3.1.2. La prévention secondaire.....	70
3.2. Biopsie ou exérèse (22) (58).....	70
3.2.1. Choix de la zone à prélever	71
3.2.2. Formulaire de requête	71
3.3. Prise en charge curative	72
3.3.1. L'exérèse chirurgicale.....	72
3.3.1.1. Par le bistouri à lame froide (60).....	72
3.3.1.2. Par section au laser (61) (62) (63)	73
3.3.1.3. Par le bistouri électrique (60).....	74
3.3.2. L'électrocoagulation.....	75
3.3.3. La cryothérapie.....	75
3.3.4. L'application de topiques	75
3.3.5. Abstention thérapeutique.....	76
3.4. Evolution et potentiel de récurrence	80
3.4.1. Des lésions papillomateuses exophytiques.....	80
3.4.1.1. Verrue buccale	80
3.4.1.2. Papillome buccal	80
3.4.1.3. Condylome acuminé.....	81
3.4.2. Des lésions papillomateuses endophytiques	81
3.4.2.1. Hyperplasie épithéliale focale	81
3.4.2.2. Condylome plan (22) (41).....	82
3.4.2.3. Papulose bowénoïde	82
3.4.2.4. Papillomatose respiratoire (33).....	83

3.4.2.5.	Carcinome verruqueux/Leucoplasie verruqueuse proliférative	83
3.4.2.6.	Le syndrome de WHIM.....	84

CONCLUSION	85
-------------------------	-----------

ANNEXES	87
----------------------	-----------

LISTE DES ABREVIATIONS	91
-------------------------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE	92
----------------------------	-----------

INTRODUCTION

Tout Chirurgien-Dentiste peut se retrouver au cours de son exercice face à des pathologies de la muqueuse buccale, que ce soit suite à un examen clinique fortuit ou à un motif de consultation de la part du patient.

Parmi ces pathologies dermatologiques, nous pouvons être amenés à diagnostiquer des tumeurs et pseudo-tumeurs de l'épithélium de revêtement, notamment des lésions que nous qualifions de « papillomateuses » dont la majorité est liée à des infections par les Papillomavirus humains (HPV). Ces virus sont reconnus pour être responsables de 100% des cancers du col de l'utérus (1), et se trouvent également impliqués dans de nombreux autres types de cancers, notamment au niveau de la sphère ORL (base de la langue et amygdales surtout).

En effet, au cours des 10 dernières années, les papillomavirus humains ont émergé comme étant un nouveau facteur de risque important de survenue de carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx ainsi que pour les cancers de la cavité buccale (2).

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures VADS (fosses nasales, sinus, cavité buccale, pharynx, larynx) sont classés au 8^{ème} rang des cancers des plus fréquents en France en 2012, se situant même au 5^{ème} rang d'incidence chez les hommes (3), les cancers de la cavité buccale représentant près de 25% des cancers des VADS .

La revue de Dayyani et Al. en 2010 a estimé la prévalence des HPV dans les cancers de la cavité buccale à 23.5% (4), ce qui montre que les cancers HPV positifs constituent une nouvelle entité de cancers à part entière.

La grande majorité des hommes et des femmes subissent des infections par ces HPV au cours de leur vie, le plus souvent sans aucune conséquence clinique mais toute persistance entraîne un risque de dégénérescence et de transformation maligne.

Le but de ce travail est de rassembler les connaissances disponibles concernant : les liens entre ces lésions et les virus HPV associés, les éventuels risques de développer un cancer, et les prises en charges thérapeutiques. La finalité étant de permettre à tout Chirurgien-Dentiste de pouvoir reconnaître ces lésions, d'informer au mieux les patients et de pouvoir leur proposer la ou les thérapeutiques les plus adaptées.

1. LES PAPILLOMAVIRUS

Les papillomavirus sont des petits virus à ADN double-brin appartenant à la famille des Papillomaviridae. 189 papillomavirus ont déjà été décrits, dont environ 120 humains et 69 animaux, ayant une spécificité d'espèce ; un virus humain ne peut infecter un organisme animal et inversement (5).

Les papillomavirus humains (HPV) ont un tropisme spécial épithélial en infectant les cellules épithéliales squameuses (les kératinocytes) au niveau de la peau et des muqueuses.

L'infection par ce virus peut donner 3 cas de figure :

- Une persistance du virus sous forme latente asymptomatique
- Engendrer des lésions bénignes de type verrues ou condylomes par exemple
- Entraîner une néoplasie pouvant aboutir à une lésion maligne

La transmission se fait essentiellement par contact direct, favorisée par des microtraumatismes des tissus, mais les différents modes de transmission sont encore très discutés.

Ces virus sont très résistants en milieu extérieur.

Environ 30% de la population mondiale est infectée, avec une proportion de 50 à 80% de femmes expliquée par la part importante d'infections génitales engendrées par ces virus. L'infection de la muqueuse orale quant à elle concerne jusqu'à 50% de la population générale, ce taux différant selon la technique de détection utilisée.

1.1. Famille des papillomavirus

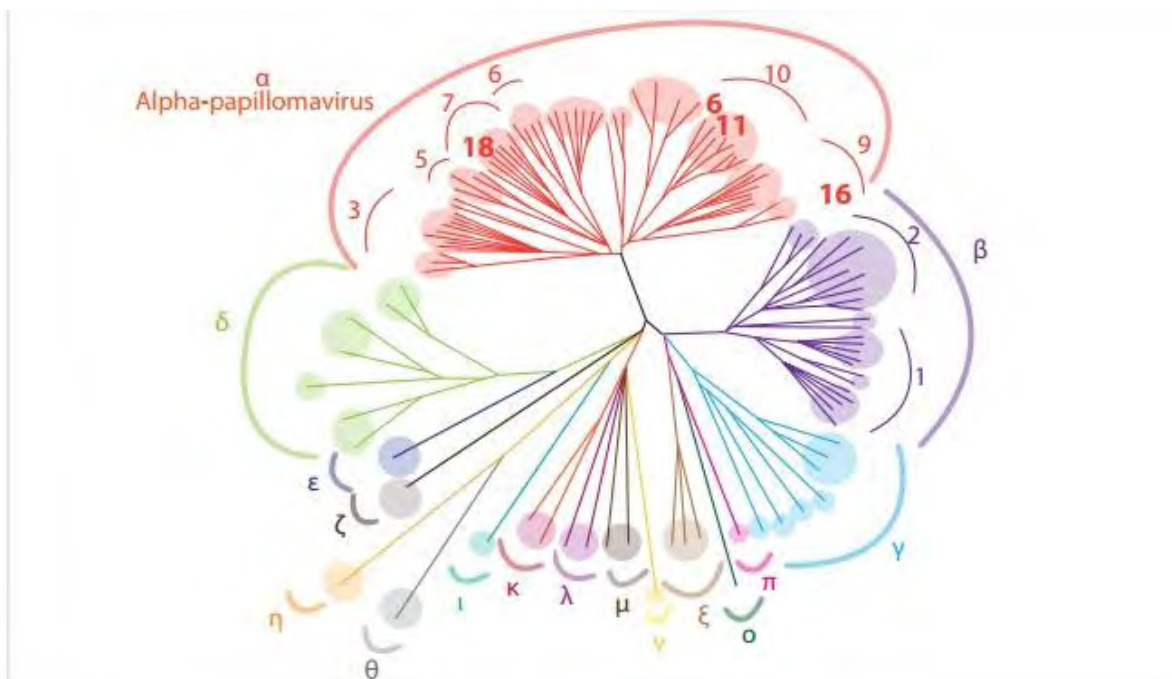
La super-famille des Papovaridae se divise en 2 sous-familles : les Papillomaviridae (Papillomavirus) et les Polyomaviridae (Polyomavirus).

L'étude des génomes des Papillomaviridae et des Polyomaviridae a mis en évidence la présence de gènes communs, notamment E1 ainsi que des gènes codant pour des hélicases, suggérant une ancienne origine commune à ces 2 sous-familles (5).

Les HPV ne sont qu'une partie de la famille Papillomavirus, le nombre de génotypes identifiés à l'heure actuelle s'élevant à environ 120 (6).

A partir de l'arbre phylogénétique des Papillomavirus, ils peuvent être classés en 3 niveaux :

- Le genre
- L'espèce
- Et le type (ou génotype)



Arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae (Papillomavirus Humains et Animaux) (7)

La famille Papillomaviridae est divisée en une douzaine de genres désignés par une lettre grecque. Chaque genre est divisé en espèces, celles-ci étant désignées par un chiffre. Enfin, au sein d'une espèce, les virus sont classés en types (ou génotypes) en leur attribuant un numéro selon leur chronologie de découverte.

Les HPV correspondent à 5 genres (α , β , γ , μ , η) de la famille Papillomaviridae.

Le genre α regroupe les HPV infectant les muqueuses et comprends 15 espèces différentes. Le genre β quant à lui à un tropisme cutané. Cette distinction par genres est notamment à la base de la classification des HPV (8).

1.2. Organisation structurale et génomique

Le génome des HPV correspond à une molécule d'ADN double-brin circulaire non enveloppée de 52-55nm de diamètre avec 8000 paires de base, ils sont qualifiés de virus nus (composés seulement du génome et d'une capsid). Seul un brin code pour 8 Open Reading Frames (ORF) divisées en 3 régions : (9) (10)

→ Une région précoce E (Early) : elle représente environ 45% du génome et contient les gènes E1, E2, E4, E5, E6, E7. Ces gènes sont exprimés durant la phase précoce de l'infection virale et vont coder pour des protéines non structurales impliquées dans la réplication du génome viral, la transformation cellulaire et le contrôle de la transcription virale. (10) (9) (6)

Les gènes E1 et E2 expriment des protéines nécessaires pour la réplication et maintiennent l'ADN viral sous forme épisomale, facilitant la ségrégation du génome viral pendant la division cellulaire (10). La régulation de la transcription se faisant plus par le biais de E2 (6).

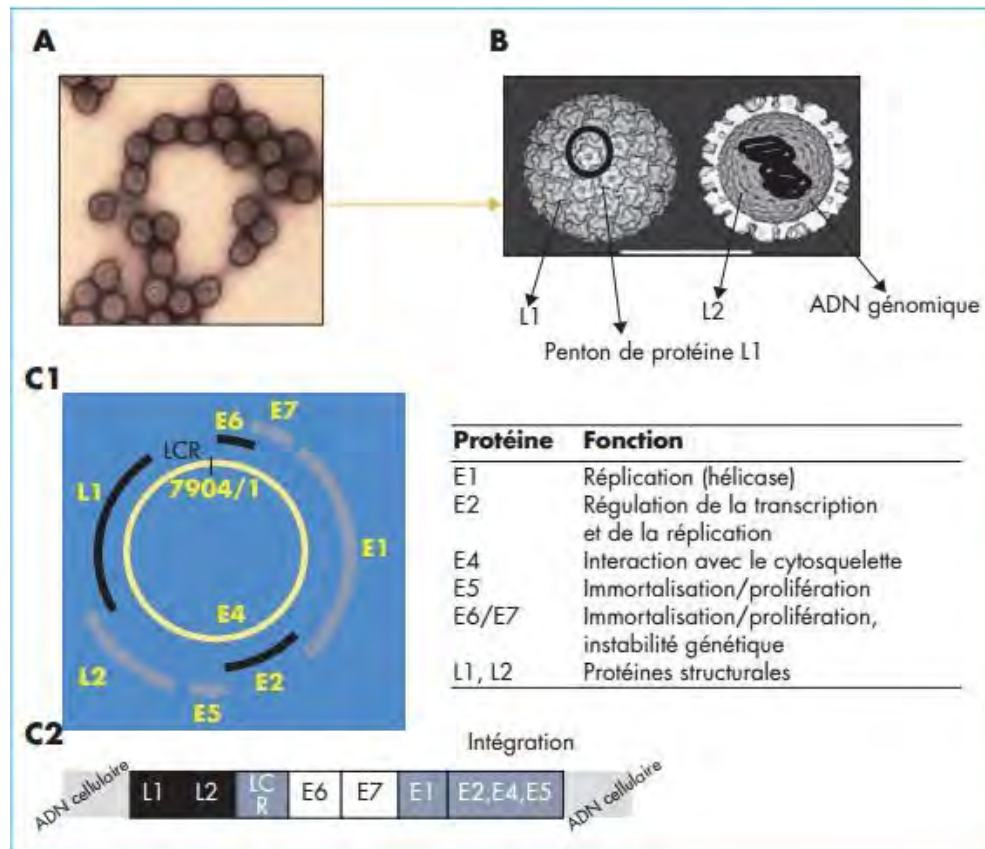
E4 joue un rôle dans la maturation des particules virales. (6)

E6 et E7 sont exprimés essentiellement durant la phase d'infection, permettant l'amplification du génome viral dans les cellules en différenciation ainsi que la stimulation du cycle cellulaire (10). Les protéines E6 et E7 exprimées par les HPV à haut risque possèdent en outre des propriétés immortalisantes et transformantes (6).

→ Une région tardive L (Late) : elle représente environ 40% du génome et contient les gènes L1 et L2 (10). Ces gènes sont exprimés durant la phase tardive de l'infection virale et vont coder pour des protéines de capsid (5).

L1 va coder pour des protéines majeures de capsid alors que L2 va plutôt coder pour des protéines mineures (10).

→ Une région de régulation LCR (Long Control Region) : c'est une région non codante qui ne comporte que des séquences de régulation de la transcription et de la réplication virale (6).



Structure des Papillomavirus et fonction des protéines virales (1)

1.3. Classification des papillomavirus humains

On peut décrire 2 classifications des HPV : une basée sur les genres et une classification génotypique selon le risque.

→ La classification par genres :

Cette classification permet d'introduire la notion de tropisme tissulaire en fonction du virus.

Ainsi les α -papillomavirus possèdent un tropisme muqueux alors que les β -papillomavirus sont retrouvés au niveau cutané (8).

→ La classification génotypique selon le risque :

2 niveaux de risque sont à décrire :

- Les virus HR (Haut Risque ou High Risk) : ceux-ci possèdent un fort potentiel oncogénique
- Les virus BR (Bas Risque ou Low Risk) : potentiel de malignité plus faible que les HR, concernent principalement des pathologies bénignes

Les différents types de HPV sont caractérisés par des variations génotypiques de leurs séquences de paires de base au niveau de E6 et E7. Ces différences génotypiques permettent une stratification entre les 3 niveaux de risque.

Un génotype est alors défini si l'on constate moins de 90% d'homologie de paires de base avec un autre type connu. La numérotation des HPV concernés se faisant dans l'ordre de leur découverte.

Cette méthode de distinction a longtemps été utilisée et un grand nombre de virus a été classé et différencié par elle (11).

Actuellement, une nouvelle méthode basée sur l'étude de la région L1 (cf 1.3) est utilisée. En effet, l'identification des nouveaux HPV se fait grâce à cette région, qui est la plus conservée des 8 présentes dans le génome du virus.

Si la séquence de paires de base de L1 diffère de plus de 10% par rapport au plus proche HPV connu, alors un nouveau génotype est créé (8)

Risque	α -HPV		Lésions associées	
	Espèces	Génotypes	Principales	Secondaires
HR	$\alpha 5$	26 51 69 82	CP	
	$\alpha 6$	30 53 56 66		
	$\alpha 7$	18 39 45 59 68 70 85 97	CP ; PB ; CV	HEF
	$\alpha 9$	16 31 33 35 58 57	CP ; PB ; CV CP	CA ; PR
	$\alpha 11$	34 73		
	$\alpha 13$	52		
BR	$\alpha 1$	32 42	HEF	
	$\alpha 2$	3 10 28 29 77 78 94		
	$\alpha 3$	61 62 72 81 83 84 86 87 89 102		
	$\alpha 4$	2 27 57	VV	CA VV P ; CA
	$\alpha 8$	7 40 43 91		
	$\alpha 10$	6 11 13 44 74	P ; CA ; PR HEF	HEF ; CV
	$\alpha 13$	54		
	$\alpha 15$	71 90 106		

Tableau récapitulatif des α -HPV muqueux les plus connus en fonction de leur potentiel
oncogénique et lésions buccales associées. d'après (12) (13)

VV = Verrue Vulgaire ; P = Papillome ; CA = Condylome Acuminé ; HEF = Hyperplasie Epithéliale
Focale ; CP = Condylome Plan ; PB = Papulose Bowénoïde ; PR = Papillomatose Respiratoire ; CV =
Carcinome Verruqueux

1.4. Mode de transmission des virus

Autant l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV est connue, autant celle de l'infection orale est peu explorée aujourd'hui.

La prévalence de l'infection orale par les HPV tous génotypes confondus est faible et variable selon les pays : de 0,6% au Japon à 9,3% en Suède (9). Elle est plus élevée chez les hommes (10%) que chez les femmes, mais l'infection orale chez des hommes sains semble rare (2,5/1000 en 1 mois) par rapport à l'infection génitale (22,2/1000 en 1 mois).

Une analyse de la littérature sur l'infection orale par les HPV réalisée par le National Cancer Institute de 1997 à 2009 a calculé la prévalence de cette infection grâce à 18 études significatives chez des adultes sains (6). Les résultats ont démontré une prévalence globale tous types confondus de 4,5% dont 3,5 étant des HR (avec HPV16 en tête), mais de grands écarts de variations ont été relevés.

Une étude plus récente du NCI a aussi démontré des prévalences quasi-identiques.

Les femmes avec une infection génitale aux HPV ont un risque 5 fois plus élevé de développer une infection orale mais les études ont montré une faible concordance génotypique entre ces 2 localisations chez le même individu (9).

La prévalence des HPV au niveau de la muqueuse orale peut aller de 0,6% à 81%, ces variations étant très dépendantes des techniques de détection (6).

La présence de facteurs de risque est déjà connue : (9)

- Le nombre élevé de partenaires sexuels
- Les pratiques sexuelles orales : notamment avec des partenaires différents (6). De plus, des études ont montré que les infections orales étaient plus retrouvées chez des couples ayant des pratiques orales que chez des couples ayant seulement des pratiques vaginales (14)
- Les relations sexuelles chez les adolescents (14)
- Le tabac
- L'infection par le VIH
- L'infection génitale par les HPV

Différents modes de transmission vers la cavité orale existent, beaucoup ne sont encore que des hypothèses, dû au manque d'études sur ce sujet (6) :

- Transmission sexuelle : principal mode confirmé chez l'adulte
- Transmission oro-génitale : pas de preuves scientifiques à l'heure actuelle, mais vraisemblable
- Transmission orale : envisageable entre partenaires ou entre membres d'une famille, n'est pas très bien défini par manque de preuves (11)
- Auto ou hétéro-inoculation par les mains : possible
- Transmission verticale (lors de l'accouchement) à l'enfant : hypothèse confirmée. Au moment de la naissance par contact de la cavité buccale de l'enfant avec l'épithélium cervical de la mère il y a risque de transmission du virus porté par la mère. Cette théorie a été établie car on s'est rendu compte que les HPV pouvaient créer des infections latentes donc l'hypothèse de l'acquérir tôt dans la vie a été posée (11).
- Transmission horizontale chez l'enfant : hypothèse confirmée, cette transmission se fait notamment parmi les membres de la famille plus tard dans l'enfance avec un rôle prépondérant de la mère porteuse d'une infection persistante (8)
- Transmission anténatale : possible avant la délivrance, des études ont détecté de l'ADN viral dans le liquide amniotique (6)
- Transfert de contact non sexuel, notamment par le biais de la « serviette humide ». en effet, les HPV sont des virus très résistants en milieu extérieur (11)

La transmission de ces virus par la salive reste encore très discutée (9).

Il manque des études concernant le sexe oral et son association avec l'infection orale aux HPV, la plupart des données et des résultats jusqu'à présent sont dérivés des études concernant les cancers de la tête et du cou (8).

Selon une étude de Syrjänen en 2006 sur une cohorte de sujets mariés, le sexe oral n'est pas associé à une infection orale à HPV asymptomatique et la persistance d'une infection orale à HPV chez un sujet atteint est un facteur de risque significatif pour la persistance de l'infection chez le conjoint (8).

1.5. Cycle de multiplication virale

Les HPV possèdent un tropisme spécial pour les kératinocytes, la synthèse de l'ADN viral et l'expression des gènes étant directement liés au niveau de différenciation de ces cellules (10).

Le cycle de l'infection virale à HPV peut se résumer en 2 grandes étapes : une amplification limitée du génome viral dans les cellules basales de l'épithélium, et une production de virions dans les couches supra-basales et superficielles (9).

Deux phases lors de cette infection peuvent être décrites : une phase de latence initiale et une phase de production active. Le passage de la latence à l'activité se faisant notamment par le biais de médiateurs et de facteurs endogènes et exogènes (immunodépression,...) (6).

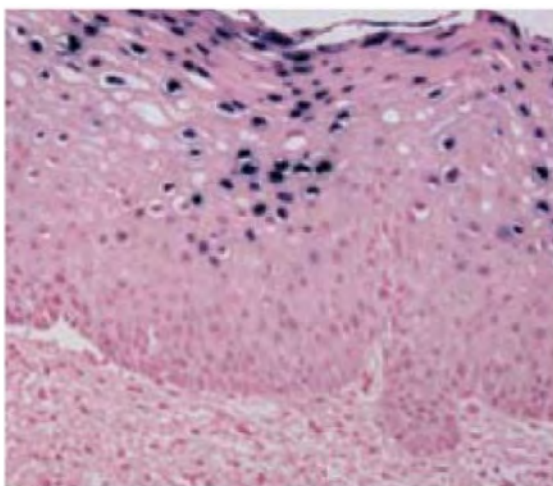
La phase initiale de l'infection (phase de latence) : (9) (10) (8)

- Tout d'abord, entrée du virus dans la cellule suite à une plaie/blessure épithéliale pour permettre le passage de la basale
- Après son entrée, le virus s'établit dans le noyau sous forme épisomale avec un faible nombre de copies. Lorsque le virus est sous forme épisomale on observe une circularisation de l'ADN extra-chromosomique, la protéine E2 freinant la production des oncoprotéines E6 et E7. Cette forme particulière est visible par Hybridation In Situ (HIS) sous la forme de volumineuses tâches dans les cellules superficielles.
- Cette forme épisomale constitue alors un réservoir dans la cellule hôte infectée, et est responsable du stade latent caractérisé par une réplication non productive et la très faible expression des protéines E. Aucun virion n'est formé durant cette phase.

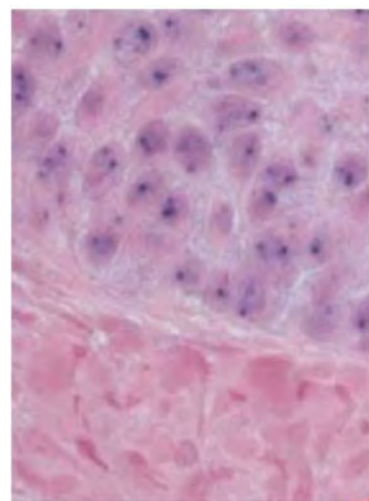
La phase productive/active : (9) (10) (8)

- Elle se caractérise par l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte sous forme linéaire. Cette intégration est visible par HIS sous la forme de petits points dans les noyaux des cellules basales.

- Les gènes viraux sont alors exprimés séquentiellement de la région E vers la région L en suivant le cycle de différenciation de la cellule.
- Lors de la division cellulaire, E2 module la distribution des copies d'ADN viral en distribuant une copie à la cellule fille et une copie à la cellule mère, toutes deux sous forme épisomale. La cellule fille migre au niveau suprabasal et commence alors sa différenciation, ce qui déclenche une cascade de phénomènes aboutissant à la transcription du génome viral
- Lors de la maturation du kératinocyte, le virus entre en phase de réplication avec l'expression de E6 et E7. E6 prévenant le phénomène d'apoptose et E7 activant les mécanismes de réplication de l'ADN. Cela va entraîner une ré-entrée de la cellule en phase S, retardant la différenciation terminale de la cellule. La stimulation de la prolifération cellulaire et de la synthèse d'ADN a pour conséquence un haut-niveau d'amplification du génome viral.
- Puis l'association de facteurs cellulaires spécifiques et de facteurs de maturation épithéliale va activer l'expression des gènes tardifs L et la production des protéines de capsid L1 et L2
- Dans les cellules totalement différenciées l'ADN viral est enveloppé dans une capsid virale (= virion) et se propage à la surface de l'épithélium
- Enfin, par le biais de la médiation par les protéines L1 et L2, le virus échappe au contrôle du système immunitaire



ADN viral d'HPV sous forme épisomale
après Hybridation In Situ (9)



ADN viral d'HPV sous forme linéaire
après Hybridation In Situ (9)

1.6. Carcinogenèse

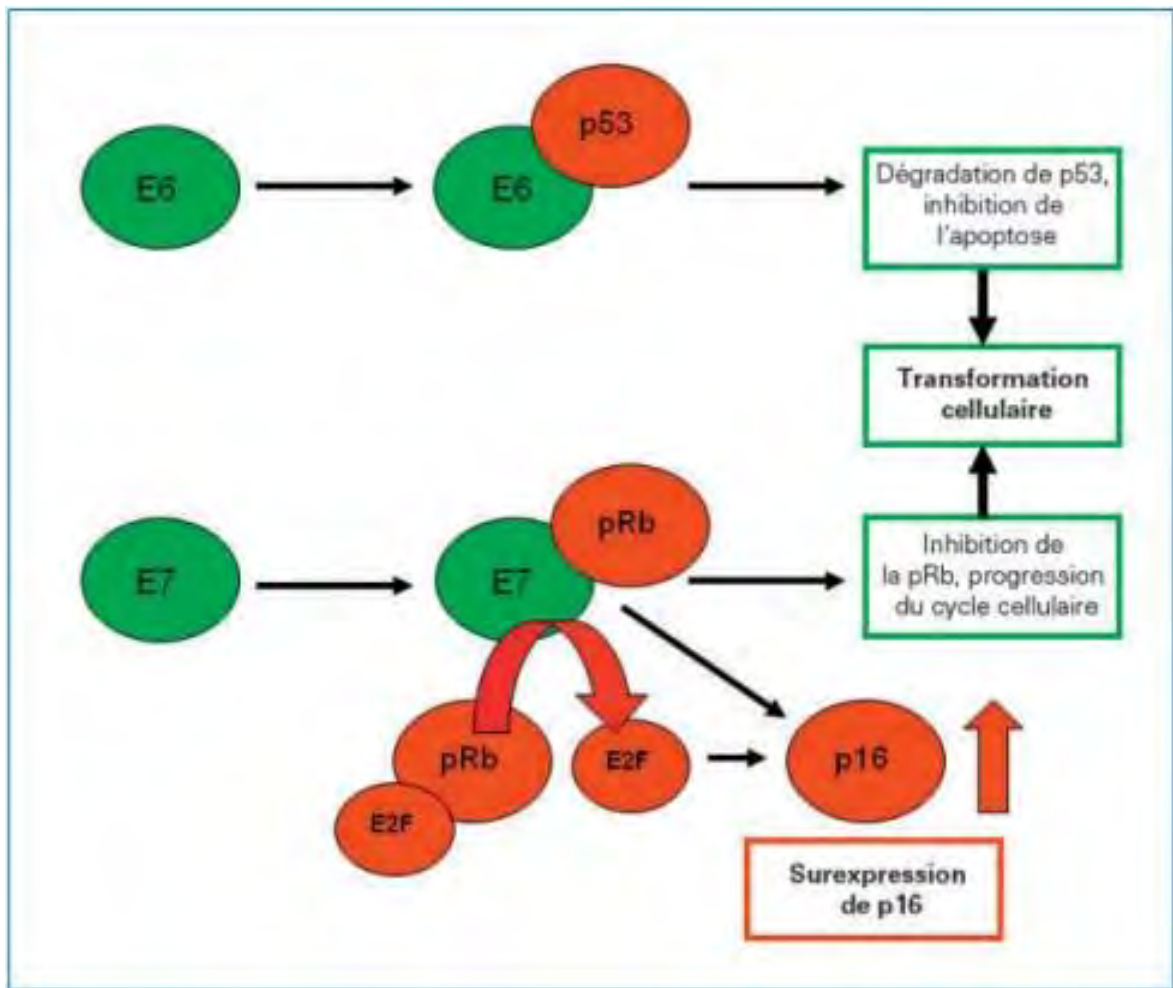
La connaissance des mécanismes de l'oncogenèse par HPV des voies aéro-digestives supérieures est issue du modèle utérin.

Lors du cycle cellulaire normal, la dissociation du complexe E2F/pRB (protéine du rétinoblastome) provoque l'entrée de la cellule en mitose qui va permettre l'activation du gène p16 permettant de faciliter la liaison de E2F et pRB. Ce processus permet par rétrocontrôle négatif l'arrêt du cycle cellulaire (9).

Lors de l'infection virale, la protéine E7 va se lier à pRB en place de E2F ce qui va permettre l'entrée de la cellule en phase S ainsi que la surexpression de p16 (mis en évidence par Immunohistochimie). La protéine E6 va inhiber la dégradation de p53 (pro-apoptotique) empêchant alors la destruction des cellules anormales (9).

Différents acteurs entrent en compte lors du processus d'oncogenèse par les virus HPV :
(15) (10) (16)

- La protéine p53 : « gène suppresseur de tumeurs », elle a un rôle décisif dans la réparation de l'ADN endommagé ou dans l'induction de la cellule à entrer en apoptose. C'est le facteur de régulation négative de la croissance des cellules, son activation permettant de réprimer cette croissance et d'induire l'apoptose
- La protéine E6 virale : elle promouvoit la dégradation de p53 par son interaction avec la protéine cellulaire E6AP. Elle interfère aussi négativement avec les protéines pro-apoptotiques Bak et procaspase 8
- La protéine E7 virale : elle se lie à pRB, p107 et p130. La liaison avec pRB non phosphorylé permet l'interruption du complexe pRB/E2F et ainsi l'entrée de la cellule en phase S. E7 permet ainsi la réplication du virus notamment dans les couches hautes de l'épithélium où de nombreuses cellules non infectées se différentient.
- pRB : protéine du rétinoblastome, se lie au facteur de transcription E2F permettant de réprimer la transcription et la synthèse d'ADN
- p16INK4a : inhibiteur du cycle cellulaire, biomarqueur important dans l'évaluation de la pathogénicité des HPV



Représentation schématique des effets des protéines E6 et E7 sur le cycle cellulaire (17)

Le virus sous forme de virion, va infecter une cellule épithéliale et son ADN va s'intégrer au génome hôte. La forme circulaire de l'ADN viral va alors se couper au niveau des régions E1 et E2 (jamais au niveau de E6 et E7), entraînant la perte de E2. Avec la perte de E2, E6 et E7 se retrouvent surexprimées et vont inhiber respectivement les fonctions de p53 et de pRB. L'inactivation de pRB par E7 entraîne alors la surexpression de p16INK4a qui va alors prévenir la phosphorylation de pRB et de sa famille (10).

Les cellules épithéliales altérées par le virus sont alors appelées koilocytes, elles sont retrouvées essentiellement dans les couches superficielles de l'épithélium et sont caractérisées par leur noyau picnotique (conséquence de la vacuolisation péri-nucléaire du cytoplasme) (15) (18).

Les protéines E6 et E7 sont donc responsables des propriétés oncogéniques par leur interaction avec des voies de régulation et de signalisation cellulaires impliquées dans : la prolifération, la réparation de l'ADN, la régulation de la transcription, l'angiogenèse, l'apoptose, la stabilité génétique et la polarité cellulaire (16).

E6 et E7 favorisent ainsi la survie et la prolifération cellulaire, l'échappement à la réponse immunitaire et l'installation d'une instabilité génétique conduisant et contribuant au développement d'un processus tumoral malin (16).

E6 et E7 peuvent aussi directement provoquer des mutations de l'ADN de la cellule hôte sans l'action de cofacteurs (c'est le cas de certains génotypes à fort potentiel de malignité) (4).

Lors de cette infection par HPV, une réponse immunitaire se met en place, des anticorps peuvent alors être retrouvés : de type IgA, IgM et IgG. Les taux maximums sont retrouvés 6 à 12 mois après le début de l'infection. De plus une immunité à médiation cellulaire peut aussi se mettre en place par l'action de lymphocytes T et de macrophages. (11)

La possibilité d'évoluer vers la malignité dépend : du génotype rencontré, des différents agents (physiques, chimiques, biologiques), de la génétique et des mécanismes immunitaires de l'hôte.

Les étapes de transformation cellulaire, d'immortalisation puis de malignité nécessitent la présence de nombreux cofacteurs pour avoir lieu.

La malignité induite par HPV reste un événement assez rare comparé au nombre et à la fréquence des infections à HPV. (8)

1.7. Création d'un nouveau profil de patients à risque en carcinologie ORL

D'après l'étude de Kreimer en 2011 relevant la prévalence orale de HPV16 chez des individus sains par détection de l'ADN viral par PCR, un peu plus de 1% des sujets sont atteints (19).

L'équipe de Dahlstrom aux Etats-Unis en 2015 a publié une étude sur les caractéristiques socio-économiques de patients atteints de carcinome oropharyngé selon différents statuts étudiés (la présence de HPV, le statut tabagique et les pratiques sexuelles) (20).

Les résultats montrent :

- Que les tumeurs HPV positives sont plus retrouvées chez des patients avec un niveau socio-économique et d'éducation plus élevé que chez des patients avec des tumeurs HPV négatives
- Une corrélation entre les non ou peu fumeurs et un niveau socio-économique plus élevé que les fumeurs quotidiens
- Que les fumeurs sont plus souvent engagés dans des pratiques sexuelles à risque que les non-fumeurs
- La présence de HPV est retrouvée plus souvent chez des sujets ayant un nombre important de partenaires sexuels (surtout oraux). Un nombre élevé de partenaires étant retrouvé particulièrement chez les femmes ayant un faible niveau socio-économique et chez les hommes avec un haut niveau socio-économique

Leur conclusion porte à penser que les HPV oraux semblent être retrouvés particulièrement chez la classe moyenne.

Les facteurs de risque classiques que sont le tabagisme et l'alcoolisme pour des tumeurs oropharyngées ne sont pas retrouvés dans les cas de tumeurs HPV positives.

En revanche, on retrouve une association avec les sujets ayant un jeune âge et des pratiques sexuelles orales. (21)

L'équipe de Dufour à Poitiers en 2012 révèle quant à elle que les patients avec un cancer oropharyngé HPV positif sont plus jeunes de 5 à 10 ans par rapports aux sujets HPV négatifs (16).

Ils montrent ainsi une association entre la présence de HPV oral et certains comportements sexuels comme :

- La précocité des 1ers rapports sexuels
- Les antécédents de verrues génitales
- L'utilisation peu fréquente de préservatifs
- Le nombre élevé de partenaires sexuels
- Les pratiques oro-génitales

De plus, les femmes ayant ou ayant eu un cancer du col de l'utérus et leurs partenaires ont un risque accru de développer un cancer oropharyngé HPV induit.

	HPV positif	HPV négatif
Biologie	p53 : augmentation du catabolisme (E6) pRb : augmentation du catabolisme (E7) Expression anormale de p16 ^{INK4a}	Inactivation de p53 par mutations Pas de dégradation de pRb Voie p16 ^{INK4a} -CyclineD1/CDK-pRb inactivée : p16 ^{INK4a} non exprimée
Âge	Patients plus jeunes (45–55 ans)	Patients plus âgés (55–65 ans)
Stade OMS	Bon	Mauvais
Facteurs de risque	Sexuels : nombre de partenaires, âge précoce des premiers rapports, sexe oral	Alcool/Tabac
Adénopathies	Kystiques	Tissulaires
Anatomopathologie	Carcinome épidermoïde peu différencié ou basaloïde	Carcinome épidermoïde moyennement ou bien différencié
Pronostic	« Bon »	Mauvais

Principales caractéristiques des patients HPV positifs et HPV négatifs (16)

2. LES LÉSIONS DE LA CAVITE BUCCALE INDUITES PAR LES PAPILLOMAVIRUS

2.1. Approche clinique

2.1.1. L'examen clinique des muqueuses (22)

L'examen clinique des muqueuses de la cavité buccale est une part très importante lors de l'étude de lésions de la cavité buccale et se doit d'être le plus précis et complet possible.

Le matériel idéal pour réaliser cet examen devrait être composé :

- De 2 abaisse-langues en bois
- De compresses
- D'une loupe
- D'un plateau de consultation classique (sonde, précelles, miroir, sonde dentaire)
- Un miroir de Clar
- D'un miroir laryngé
- D'un scialytique

Idéalement pour pouvoir bien examiner les muqueuses, le patient doit se tenir assis avec sa tête facilement mobilisable, le chirurgien-dentiste devant quant à lui se tenir face à lui.

L'examen se fait ensuite par loges topographiques (et non par quadrants) :

→ Aspect externe des lèvres : regarder la symétrie, l'état des commissures (notamment dans le diagnostic de lésions pré-cancéreuses), la présence d'une éventuelle respiration buccale ou d'une autre parafonction

→ Muqueuse de la lèvre inférieure, vestibule antérieur et versant vestibulaire de la gencive inférieure : faire fléchir la tête du patient, bouche presque fermée et on tient la lèvre de chaque côté (entre le pouce et l'index) avec une compresse pour la tracter et déployer au maximum le vestibule. On examine alors en partant de la lèvre, on descend sur son versant interne, on inspecte le fond du vestibule puis on remonte vers les dents

→ Muqueuse de la lèvre supérieure, vestibule antérieur et versant vestibulaire de la gencive supérieure : faire incliner légèrement la tête du patient vers l'arrière, bouche presque fermée et on tient la lèvre de chaque côté (entre le pouce et l'index) avec 2 compresses pour la tracter au maximum.

→ Muqueuse jugale, région rétro-commissurale, vestibule latéral et versant vestibulaire des gencives de chaque côté : pour un côté il faut que le patient ait la tête droite avec la bouche demi-ouverte, on écarte la commissure avec un abaisse-langue que l'on fait ensuite glisser vers le haut tout en plaçant un 2^{ème} abaisse-langue vers le bas pour écarter la lèvre inférieure. On examine alors en partant des dents, on remonte le rempart alvéolaire maxillaire jusqu'au fond du vestibule puis on descend sur la face interne des joues jusqu'au fond du vestibule inférieur, on remonte enfin par le rempart alvéolaire mandibulaire. Il faut veiller à bien déployer pour avoir accès aux zones rétro-molaire et rétro-tubérositaire.

→ Ouverture buccale et protraction linguale : contrôler si l'ouverture buccale est suffisante (doit permettre 3 doigts entre les incisives), s'il n'existe pas de déviation. Puis faire tirer la langue énergiquement et noter d'éventuelles déviations, incapacité à toucher le sillon labio-mentonnier, ou lésions de la pointe de langue.

→ Muqueuse dorso-linguale : tête légèrement fléchie, demander au patient de ne pas contracter sa langue et l'attraper par la pointe avec une compresse pour la tirer doucement vers le bas et l'avant. Ecarter la lèvre supérieure avec un abaisse-langue pour pouvoir examiner jusqu'au V-lingual.

→ Muqueuse pelvi-linguale et bord lingual de chaque côté : on tracte la langue par la pointe (avec une compresse) du côté opposé au bord que l'on veut observer, faire un

mouvement vers le haut en la tournant sur son axe de 90°, en écartant avec un abaisse-langue la joue du côté à examiner. A faire des 2 côtés.

→ Plancher antérieur, partie antérieure de la muqueuse pelvi-linguale et du versant lingual de la gencive inférieure : tête fléchie, bouche largement ouverte, on va soulever la langue et la repousser vers l'arrière avec un abaisse-langue, utiliser le miroir dentaire pour bien examiner le versant lingual de la gencive.

→ Plancher postérieur et plancher latéral, partie latérale de la gencive inférieure et muqueuse de recouvrement de la branche montante : tête fléchie du patient, placer un abaisse-langue (plus facile avec un métallique) au niveau du bord latéral de la langue pour la refouler du côté opposé à la zone d'intérêt, tout en écartant la joue avec un autre abaisse-langue. A faire pour les 2 côtés.

→ Palais dur et gencive palatine : tête fortement défléchie, on s'aide d'un miroir pour voir la zone sagittale d'abord (en n'oubliant pas la zone rétro-incisive), puis faire tourner la tête du patient pour accéder à la gencive palatine ainsi qu'à la tubérosité maxillaire.

→ Voile du palais, piliers et région amygdalienne, paroi postérieure de l'oropharynx : tête droite et légèrement défléchie, on appuie sur la langue avec l'abaisse-langue et faire prononcer le phonème A au patient pour vérifier la mobilité du voile.

→ Base de la langue, vallécules et épiglote : ces zones ne peuvent être observées qu'à l'aide du miroir laryngé et sont généralement réalisées par les ORL.

Cet examen complet des muqueuses est réalisé après l'examen direct de la lésion.

2.1.2. Les lésions élémentaires des pathologies papillomateuses

2.1.2.1. *Les nodules (23) (22)*

Les nodules sont des lésions élémentaires correspondant à des élevures plus ou moins rondes, saillantes et plus ou moins bien limitées de plus de 1 cm de diamètre.

Elles correspondent à une infiltration cellulaire profonde du chorion par prolifération cellulaire, la nature histologique étant très variable (d'une tumeur bénigne le plus souvent, à un infiltrat tumoral de type carcinome).

2.1.2.2. *Les papules (24) (22)*

Les papules sont des lésions élémentaires correspondant à une petite élevure plus ou moins ronde et saillante de 1 à quelques mm de diamètre, ne contenant pas de liquide et de couleur variable.

Elles correspondent à un épaissement focal soit de l'épithélium, soit du chorion (par œdème, infiltrat cellulaire ou surcharge métabolique), soit d'une association des deux

2.1.3. Les différentes lésions papillomateuses de la cavité buccale liées aux HPV

Elles regroupent diverses lésions tumorales et pseudo-tumorales bénignes de l'épithélium de revêtement buccal, avec un aspect histologique où prédominent acanthose et papillomatose (22). Nous réaliserons dans cette partie une description clinique et histologique de ces lésions résultant d'une infection par les virus HPV, en séparant celles étant exophytiques de celles endophytiques.

2.1.3.1. *Lésions papillomateuses exophytiques*

La caractéristique « exophytique » de ces lésions correspond à leur développement se faisant en majeure partie au-dessus du plan de la muqueuse voisine (22). Le caractère papillomateux est le plus souvent évident mais des difficultés de diagnostic clinique peuvent apparaître face à leur abondance, une importante densité des projections papillaires ainsi que face à une hyperkératose marquée (aspect verruqueux). Dans ces cas-là, seul l'examen anatomopathologique permettra de préciser la nature de la lésion rencontrée (6).

2.1.3.1.1. La verrue vulgaire

Les verrues vulgaires sont retrouvées fréquemment au niveau de la peau (mains, pieds, face...) mais beaucoup plus rarement au niveau de la cavité buccale.

Elles peuvent être observées à tout âge mais c'est particulièrement chez les enfants qu'elles sont le plus rencontrées, notamment en raison d'une auto-inoculation par contacts pieds-mains-bouche fréquents dans l'enfance (22).

La localisation au niveau de la demi-muqueuse des lèvres est cliniquement reconnaissable sous la forme d'un nodule kératosique grisâtre non douloureux semblable aux verrues digitales ou plantaires ; alors qu'une localisation jugale, palatine ou linguale les rend difficiles à distinguer d'un papillome (22).

Une consistance ferme avec une base sessile et des dimensions de 5 à 6 mm maximum sont caractéristiques de ces lésions dont l'aspect est comparable à celui du papillome, le diagnostic différentiel avec celui-ci se faisant par la coexistence de lésions similaires associées au niveau palmaire et plantaire notamment (11) (25). La verrue vulgaire est une lésion totalement asymptomatique.



Verrues vulgaires labiales (et digitales) chez un enfant (22)

L'examen histologique montre : (22)

- Une acanthose avec des projections papillaires tassées
- Une épaisse kératose
- Une granulose avec présence de grains de kératohyaline
- La présence de koïlocytes
- La présence de crêtes épithéliales centripètes (25)

Ces verrues de la muqueuse buccale sont dues aux HPV appartenant au genre β à tropisme cutané : HPV-2 (principalement), HPV-4, ainsi que HPV-57 qui a été aussi observé (8) (22).

2.1.3.1.2. Le papillome buccal

Le papillome buccal est une tumeur épithéliale pouvant apparaître à tout âge mais que l'on retrouve beaucoup plus fréquemment chez l'adulte de 30-40 ans (11) avec une fréquence identique pour les 2 sexes, et retrouvé parfois chez l'enfant (22).

Principalement observé au niveau de la langue et du palais, il se présente sous la forme d'une lésion unique (en général) non douloureuse, exophytique et pédiculée dont la surface est hérissée de projections papillaires. La forme bien circonscrite de la lésion prend souvent un aspect de contour en choux-fleur avec des dimensions allant de quelques millimètres à 1 centimètre de diamètre, restant ainsi de plus petite taille par rapport aux condylomes acuminés. (22) (26) (6)

Face à un papillome très kératinisé sa consistance sera dure et apparaîtra de couleur blanche, alors qu'un degré moindre de kératinisation sera plutôt caractérisé par une consistance molle et une couleur rouge/rosé (22) (26).

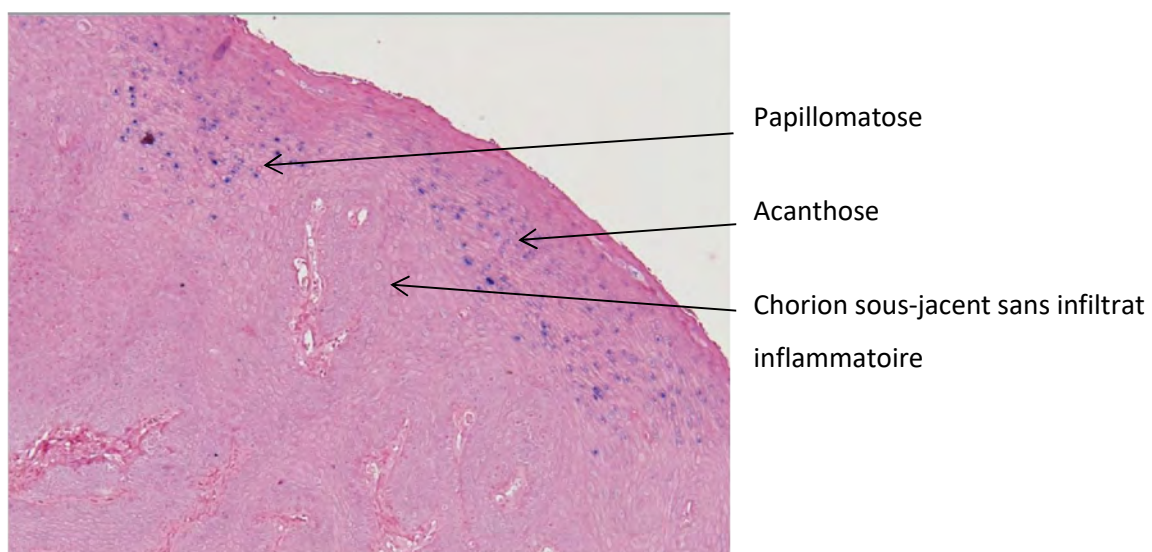
L'histologie montre : (22) (25)

- Une papillomatose
- Des projections papillaires en bouquets
- Une acanthose due à une assise basale très active
- Une absence ou un faible nombre de koïlocytes

Les HPV trouvés dans ces lésions sont : HPV-6 et HPV-11 essentiellement, parfois HPV-7 peut être observé (22).



Photographie d'un Papillome Buccal. Consultation des Pathologies de la Muqueuse Buccale,
IUCT-O Toulouse



Coupe histologique d'un papillome buccal, coloration à l'hémalun-éosine,
grossissement x10 Laboratoire d'anatomopathologie IUCT-Oncopole

2.1.3.1.3. Le condylome acuminé

Le condylome acuminé est une lésion papillaire communément retrouvée au niveau anogénital, de la peau et des muqueuses, mais qui est relativement rare dans la cavité buccale (11). C'est une tumeur épithéliale classée parmi les infections sexuellement transmissibles, retrouvée chez l'adulte jeune (avec une légère prédominance pour les hommes caucasiens de 30-40 ans) et l'adolescent (27).

C'est une lésion très contagieuse dont la principale voie de transmission est la voie oro-génitale (27), mais d'autres voies ont aussi été évoquées : contact de surface infectée (sous-vêtements par exemple), voie oro-orale et aussi par auto-inoculation (26). Ceci explique l'attention que nous devons avoir face une telle lésion retrouvée chez des enfants (cas d'abus sexuels) (22).

La localisation touche toutes les muqueuses de la cavité buccale : lèvres, joues, vestibules, gencives, langue et palais.

Il s'agit d'une lésion papillomateuse exophytique souvent multiple, non douloureuse, à caractère sessile (avec une large base d'implantation) avec la présence de projections papillaires courtes à extrémité arrondie ou pointue(22). Lorsqu'elles sont multiples, ces lésions sont généralement confluentes (26).

La muqueuse est de couleur normale ou plus rose, mais rarement opalescente ou blanchâtre (22).

L'aspect général de ces lésions est variable mais elles présentent des contours plus en choux-fleur que les papillomes (11).

Leur taille peut aller jusqu'à 1 à 2 centimètres, plus large que le papillome (22).

Cliniquement il faut faire attention à bien différencier ces condylomes des papillomes buccaux : plus rares, moins kératinisés et plus larges que les papillomes.



Condylomes acuminés en localisation labiale (27) et palatine (28)

L'histologie montre : (22) (25)

- Une prolifération épithéliale papillomateuse à prédominance exophyrique (papillomatose)
- Des crêtes épithéliales larges
- Une acanthose (27)
- La présence de nombreux koilocytes

Les HPV retrouvés dans ces lésions sont :

- HPV-6 et HPV-11 : qui sont des β -HPV cutanés, à faible risque (LR). Ils sont retrouvés à 90% dans les condylomes acuminés (27)
- Parfois HPV-7 (22)
- Exceptionnellement HPV-2 (22) et HPV-16 (26)

2.1.3.2. *Lésions papillomateuses endophytiques*

Une lésion endophytique est caractérisée par un développement se faisant au-dessous du plan de la muqueuse voisine (22).

Elles vont apparaître cliniquement comme des papules plus ou moins aplaties (25) avec une surface lisse rarement micropapillaire.

2.1.3.2.1. L'hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck)

L'hyperplasie épithéliale focale (ou maladie de Heck) est exceptionnellement retrouvée chez les populations européennes et à peaux claires, et plus communément retrouvée chez les populations antillaises, d'Afrique du Nord et d'Indiens d'Amérique (22).

C'est initialement une affection virale de l'enfant qui persiste rarement chez l'adulte jeune, elle est ainsi essentiellement retrouvée chez les enfants et les adolescents.

Les muqueuses labiales (avec une prédilection pour la lèvre inférieure (28)), jugales et linguales sont les plus souvent touchées contrairement aux gencives et autres localisations de la muqueuse buccale.

Cliniquement on décrit de multiples papules aplaties ou macules molles à surface lisse, à base sessile et avec une teinte plus pâle (rose) que la muqueuse adjacente. Elles deviennent moins visibles voire disparaissent quand une traction est exercée sur la muqueuse.

Ce sont des lésions de quelques millimètres de diamètre qui peuvent confluer par endroits.

Elles ont un caractère asymptomatique même si des gênes fonctionnelles et/ou esthétiques peuvent être décrites par les patients.

L'histologie montre : (22)

- Une importante acanthose
- Une papillomatose endophytique
- Des crêtes épithéliales allongées se recourbant horizontalement à l'extrémité
- La présence de nombreux koilocytes dans les couches superficielles

Les HPV retrouvés dans cette pathologie sont : (22)

- HPV-13 et HPV-32 : qui sont des α -HPV à tropisme quasi-exclusif pour la muqueuse buccale. HPV-13 est considéré comme à bas risque (LR) alors que HPV-32 est considéré comme à risque indéterminé (29)
- Plus rarement on peut retrouver du HPV-18, HPV-1 et HPV-6 (11)

La découverte d'une hyperplasie épithéliale focale chez un adulte doit conduire à la recherche d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (29).



Hyperplasie Epithéliale Focale dans sa localisation gingivale. Consultation des Pathologies de la Muqueuse Buccale, IUCT-O Toulouse



Hyperplasie Epithéliale Focale dans sa localisation jugale (18)

2.1.3.2.2. Le condylome plan

Le condylome plan est une lésion décrite le plus souvent au niveau du col de l'utérus car à l'origine de la quasi-totalité des altérations dysplasiques de type CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia). La description au niveau buccal est encore peu étudiée, dans la plupart des cas ce sont des lésions retrouvées chez des patients immunodéprimés VIH positifs (22).

Il s'agit le plus souvent d'une lésion unique différant du condylome acuminé par sa surface lisse et le caractère endophytique de la prolifération épithéliale, sous la forme de papules ou macules aplaties à surface lisse opaline ou blanchâtre, mais des cas de lésions lisses rosées ont aussi été décrits (30).

La littérature est peu fournie concernant la localisation et la taille que l'on peut retrouver pour ces lésions, une atteinte de la face interne des joues de 3 centimètres est ainsi décrite en 2013 (30).

L'histologie montre : (22) (30)

- Des limites floues entre lésion bénigne/lésion maligne/lésion pré-maligne
- Souvent des altérations dysplasiques (Oral Intraepithelial Neoplasia OIN)
- La présence de koïlocytes tendant à disparaître plus on a une OIN sévère
- Une acanthose
- Une papillomatose
- Une hyperkératose

Les HPV retrouvés dans ce type de lésions sont : (22)

- HPV-16 et HPV-18 : qui sont à haut risque (HR)
- HPV-31, HPV-33 et HPV-51 : classés parmi les HPV à risque intermédiaire

2.1.3.2.3. Le carcinome verruqueux / Leucoplasie verruqueuse proliférative

2.1.3.2.3.1. Le carcinome verruqueux buccal

Le carcinome verruqueux buccal (CVB) est une pathologie décrite pour la première fois en 1948 par Ackerman (31). Anciennement appelé « papillomatose orale floride » (22), c'est une variété très différenciée de carcinome épidermoïde que l'on retrouve plus fréquemment au niveau de la muqueuse buccale. Il représente 1 à 10% des tumeurs néoplasiques de la cavité buccale et touche 1 à 3 sujets par million d'habitants. C'est donc une affection rare touchant préférentiellement les hommes de plus de 65 ans (31).

Le CVB est retrouvé plus particulièrement au niveau de la gencive attachée et de la muqueuse jugale (31).

Cliniquement il se présente sous la forme d'une plaque étendue exophytique kératinisée présentant des formations papillaires accolées et de teinte allant du rouge au blanc selon le degré de kératinisation. Il est souple à la palpation (pas d'induration à la palpation) (31), non douloureux (26), il ne présente pas d'ulcération et les limites sont nettes (22).

L'histologie montre : (31) (11)

- Une acanthose
- Une papillomatose
- Une hyperkératose ortho ou para kératosique
- Un refoulement du tissu conjonctif sous-jacent sans envahissement
- Un respect de l'intégrité de la membrane basale
- Une hyperplasie basale

L'examen histologique seul est ainsi souvent rassurant (notamment par cette membrane basale intacte) et non spécifique à cette pathologie, mais c'est la corrélation avec l'examen clinique qui permettra de poser le diagnostic de CVB. Dans ces cas de carcinome verruqueux, les résultats histologiques peuvent conclure rapidement à un papillome ou une hyperplasie épithéliale bénigne notamment si la biopsie est trop petite, il est donc très important que les bords de la lésion soient pris en compte dans le prélèvement.

On peut retrouver du HPV dans les lésions de CVB mais ce n'est pas spécifique à cette pathologie, d'autres étiologies sont évoquées comme l'évolution d'un lichen plan ancien ou l'existence de facteurs de risques importants tels que le tabac, l'alcool et la mauvaise hygiène bucco-dentaire (31).

Lorsque l'étiologie est une infection à HPV, les HPV retrouvés sont :

- HPV-16 (32) et HPV-18 (26)
- HPV-6 et HPV-11 (26)



Photographie d'un Carcinome Verruqueux buccal. Consultation des Pathologies de la Muqueuse Buccale, IUCT-O Toulouse

2.1.3.2.3.2. La leucoplasie verruqueuse proliférative

La leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP) est une pathologie rare décrite récemment et très agressive. Son diagnostic et sa définition sont fondés sur l'évolution des lésions et non sur l'aspect initial (22). En effet, au début, la lésion se présente comme une lésion blanche kératosique banale. L'article d'Ottavioli en 2016 (33) a permis de rassembler des données de 607 cas de LVP à travers une revue de la littérature. Les résultats ont montré que les femmes semblent plus atteintes que les hommes avec un rapport de 4 pour 1, plutôt vers l'âge de 60 à 80 ans (moyenne de 64.5 ans). Les fumeurs représentent un quart à un tiers des personnes atteintes, le reste des malades ne présentant pas de facteurs de risques connus.

On retrouve principalement cette leucoplasie au niveau des gencives (61% (33)), de la muqueuse jugale (53% (33)) et au niveau de la langue (43% (33)) à sa face ventrale comme dorsale. Le palais, le plancher buccal, la muqueuse alvéolaire et les lèvres sont d'autres sites pouvant être touchés, dans une moindre mesure, par la LVP.

Cliniquement, la lésion se présente initialement comme une lésion blanche kératosique banale solitaire, puis d'autres lésions similaires commencent à apparaître, qui vont ensuite s'épaissir et devenir papillomateuses et/ou verruqueuses. Au stade papillomateux/verruqueux la lésion est très irrégulière.

L'examen histologique montre : (22)

- Au début : une hyperkératose ortho ou para kératosique sans altérations dysplasiques
- Puis en évoluant : une hyperplasie verruqueuse avec une réaction inflammatoire lymphocytaire sous-épithéliale donnant un aspect lichénoïde (33)
- Puis apparaissent des altérations dysplasiques de type OIN

L'étiopathogénie de la LVP est encore à ce jour très complexe et mal comprise :

- Le tabac ne semble pas être considéré comme un facteur de survenue de la pathologie, ni comme facteur de risque d'évolution maligne. Selon Ottavioli et Al. (33) seulement 34.3% des malades sont fumeurs.
- L'alcool n'a pas été prouvé comme facteur de risque, avec seulement 21% de patients ayant une consommation régulière (33)
- Les virus HPV : leurs rôles dans la survenue et l'évolution maligne de la LVP n'ont pas été démontrés (33)



Leucoplasie verruqueuse proliférative de la gencive et de la muqueuse jugale (33)

2.1.3.3. *Autres lésions papillomateuses endophytiques*

Les lésions de ces pathologies sont peu retrouvées et décrites au niveau de la cavité buccale, mais sont à connaître.

2.1.3.3.1. La papulose bowénoïde

La papulose bowénoïde a été décrite initialement au niveau de la muqueuse vulvaire présentant les caractères d'une VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia) causée par des HPV. L'atteinte orale est très rare, avec seulement 9 cas décrits dans la littérature jusqu'à présent (34). Les hommes jeunes de 20 à 40 ans semblent plus touchés que les femmes.

L'aspect clinique au niveau buccal correspond à une papule solitaire à surface micropapillaire non pigmentée, contrairement au niveau vulvaire où l'on retrouve de multiples lésions papuleuses pigmentées. Des cas de plaques érythémateuses, de macules ou leucoplasies ressemblant à de la candidose ont aussi été décrits (34).

L'histologie montre :

- Des altérations dysplasiques (OIN)
- Des cellules basaloïdes à noyau hyperchromatique avec figures mitosoïdes
- Une difficulté de distinction avec un carcinome épidermoïde in situ

Un changement de nom de la papulose bowénoïde en « high-grade squamous intraepithelial lesion HSIL » a été proposé en 2012 par le Consensus Panel of the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (34). Ils n'abandonnent pas le terme de "papulose bowénoïde", celui-ci est toujours employé face à une petite lésion excisée et vérifiée, mais si la vérification n'a pas pu être accomplie il sera noté « HSIL avec comme diagnostic différentiel incluant la papulose bowénoïde ».

Les HPV impliqués dans cette pathologie sont :

- HPV-16 et HPV-18 (35)

2.1.3.3.2. La papillomatose respiratoire

La papillomatose respiratoire (ou papillomatose laryngée ou papillomatose respiratoire récurrente PRR) est une maladie infectieuse survenant plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte par une transmission péri-natale lors de l'accouchement (36). C'est une pathologie rare avec une incidence estimée à 12 cas pour 1 000 000 (37).

Elle est localisée au niveau des voies aériennes supérieures avec une prédilection pour le larynx (36), et pouvant dans certaines formes agressives avoir une extension au niveau de l'arbre bronchique.

Des études ont montré que 30% des enfants atteints de papillomatose respiratoire présentent une diffusion vers la trachée, les bronches et les poumons (36).

Cliniquement elle se traduit par des lésions prolifératives récurrentes exophytiques, sessiles ou pédiculées, sous forme de multiples amas irréguliers en forme de chou-fleur (37) de type papillomes, bénignes sur le plan histologique (36). Pourtant, ce caractère bénin histologique entre souvent en contradiction avec la clinique, car des formes agressives sont trouvées entraînant des obstructions respiratoires pouvant s'étendre rapidement jusqu'aux poumons.

Les HPV responsables de cette maladie sont :

- HPV-6 et HPV-11 (36)
- HPV-16 exceptionnellement (6)

2.1.3.3.3. Le syndrome de WHIM

Le WHIM syndrome (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis) est une maladie autosomique dominante résultant d'une mutation du récepteur aux chémokines CXCR4 (38). Ce syndrome entraîne une susceptibilité des patients aux infections à HPV, se traduisant notamment par de multiples verrues cutanées ainsi que des lésions dysplasiques voire carcinomateuses au niveau génital chez les femmes. Le lien entre cette susceptibilité aux infections à HPV et cette maladie n'est toujours pas connu.

La présence de lésions papillomateuses orales dans cette pathologie est très peu renseignée dans la littérature. Des cas de carcinomes épidermoïdes oraux dus au HPV ont été relevés, notamment en 2010 par Cipriani et al. chez deux patients de la même fratrie atteints du WHIM syndrome (38).

Les génotypes viraux d'HPV retrouvés dans ce syndrome ne sont pas clairement identifiés, cependant des HPV à bas risque ont été identifiés (HPV-6, HPV-11) (39).

2.1.3.4. *Diagnostic différentiel*

2.1.3.4.1. Papilles physiologiques pelvi-linguales

Les papilles physiologiques pelvi-linguales correspondent à de petites formations papillaires filamenteuses que l'on peut retrouver chez certaines personnes au niveau des bords et de la face inférieure de la langue.

Elles sont souvent peu nombreuses et isolées, elles peuvent prendre un aspect chevelu (40), mais lorsqu'elles se présentent de manière groupée en touffe elles peuvent alors simuler un papillome (22).

L'allongement de papilles filiformes retrouvées au niveau du dos de la langue peut aussi faire penser à un aspect « papillomateux » mais le caractère étendu au dos de la langue ainsi que la localisation permettent d'exclure rapidement une véritable lésion papillomateuse.



Papilles physiologiques pelvi-linguales. Consultation des Pathologies de la Muqueuse Buccale,

2.1.3.4.2. Hyperplasie papillaire inflammatoire

L'hyperplasie papillaire inflammatoire est plus facilement rencontrée chez des sujets porteurs de prothèses amovibles notamment au niveau de la partie médiane du palais dur et sur les crêtes alvéolaires.

Elle est beaucoup plus rare chez un sujet totalement denté où l'on peut la retrouver dans les cas de palais ogivaux très étroits mais aussi chez des respirateurs buccaux.

Cliniquement elle se présente sous la forme d'une prolifération papillaire hyperplasique (multiples petites papilles de 1 à 2 mm de diamètre) de la muqueuse en plaque plus ou moins épaisse et étendue, d'aspect velouté et avec une couleur érythémateuse comparée à la muqueuse voisine (22).

Cette lésion est rarement confondue avec une lésion papillomateuse vraie car elle est souvent associée à une prothèse ancienne ou mal adaptée et/ou à la présence d'une candidose.



Hyperplasie papillaire inflammatoire au niveau du palais. Consultation des Pathologies de la Muqueuse Buccale, IUCT-O Toulouse

2.1.3.4.3. Hamartome épithélial

L'hamartome épithélial de la muqueuse buccale est une lésion congénitale peu fréquente.

Il se localise préférentiellement au niveau du palais, du voile du palais et de la langue.

Cliniquement, il se présente sous la forme d'une lésion indolore polypoïde et/ou papillomateuse un peu surélevée à bords nets, de teinte un peu plus pâle que la muqueuse voisine. On peut soit le retrouver solitaire de petite taille, soit multiple s'étendant en nappe à surface lisse avec des zones d'aspect lichénoïdes/papillomateuses/érythémateuses pouvant être associées (22).

Souvent confondu avec un papillome, un condylome acuminé ou un lichen plan, le diagnostic différentiel se fera suite à l'examen histologique.

2.1.3.4.4. Acanthosis nigricans

Deux types d'acanthosis nigricans (AN) sont à distinguer : l'AN malin et l'AC bénin. La forme maligne est la plus souvent rencontrée, chez des sujets adultes ou âgés, et est souvent secondaire à un adénocarcinome de l'estomac ou d'une maladie de Hodgkin. La forme bénigne, plus rare, se retrouve chez des enfants ou chez des adultes dont l'AN est connu de longue date sans composante maligne.

La localisation buccale au niveau des gencives et des lèvres est très fréquente et est souvent la première à attirer l'attention.

Cliniquement, l'AN correspond à des lésions papillomateuses diffuses d'aspect vilieux, non pigmentées (contrairement aux autres lésions cutanées) mise à part dans de rares cas au niveau des lèvres (22).

2.1.3.4.5. Le xanthome verruciforme

Le xanthome verruciforme est une lésion cutanéomuqueuse non tumorale d'étiologie inconnue retrouvée chez des adultes de plus de 40 ans, pouvant ressembler cliniquement à un papillome.

La localisation buccale est très fréquente, notamment au niveau de la gencive et du palais. On les retrouve plus rarement sur les lèvres, le plancher buccal ou la muqueuse jugale.

Cliniquement la lésion peut présenter soit un aspect verruqueux et hyperkératosique blanc jaunâtre, soit un aspect granuleux irrégulier jaunâtre ou rougeâtre. Le plus souvent la lésion est unique et de petite taille (de quelques millimètres à 1 cm), la forme en plaque étendue de plusieurs centimètres est très rare (22).

L'examen histologique de cette lésion permet d'écarter le diagnostic de papillome ou d'autre lésion papillomateuse. En effet, histologiquement, le xanthome verruciforme est très particulier avec la présence de projections papillaires papillomateuses et parakératosiques au niveau du tissu conjonctif ainsi que de macrophages à cytoplasme spumeux (41).

2.1.3.4.6. L'hypoplasie dermique focale (en aires)

L'hypoplasie dermique focale est un syndrome rare retrouvé presque exclusivement chez les enfants de sexe féminin. Il entraîne des atteintes cutanées, oculaires et squelettiques graves, ainsi que de nombreuses anomalies dentaires (agénésies, microdontie, amélogénèse imparfaite...).

Au niveau de la cavité buccale, ce syndrome se manifeste notamment par la présence de multiples « papillomes framboisiformes »(22) au niveau des lèvres, des joues, des gencives, du palais et de la langue. Ces lésions pseudo-papillomateuses sont en réalité des amas d'adipocytes groupés autour des vaisseaux soulevant alors l'épithélium, et ne sont donc pas liées au HPV (41).

2.1.3.4.7. La maladie de Cowden

La maladie de Cowden (ou syndrome des hamartomes multiples) est une maladie héréditaire autosomique dominante entraînant le développement d'hamartomes multiples intéressant la muqueuses buccale, la peau, les os et d'autres tissus, mais aussi l'apparition fréquente de tumeurs malignes. Sa prévalence est estimée à 1/200000 à 1/250000 (22).

Les lésions retrouvées au niveau de la cavité buccale lors de la maladie de Cowden se retrouvent au niveau des lèvres, des joues et des gencives, et se présentent sous la forme de papules et de nodules multiples de petite taille se regroupant pour former des zones d'aspect pseudo-papillomateux que l'on peut aussi qualifier d'aspect caillouteux typique de cette pathologie (41).

2.1.3.4.8. Lichen plan verruqueux

Le lichen plan buccal est une dermatose d'étiologie encore inconnue bien que très définie sur les plans clinique et histologique. Il peut se présenter sous différentes formes cliniques que l'on peut diviser en deux catégories : les lésions actives intenses et les lésions peu actives (voire même inactives dans le cas de l'état post-lichénien).

Le lichen plan verruqueux est une des formes de lichen buccal peu active caractérisé par une kératose très épaisse et une surface irrégulière. La présence d'une acanthose épithéliale ainsi que la formation d'une couche cornée induisent une sensation de rugosité « en langue de chat » caractéristique à la palpation (22).

La distinction entre un lichen plan verruqueux et une leucoplasie verruqueuse proliférative est souvent délicate en raison de leurs caractéristiques cliniques, seul le suivi permettra de poser le diagnostic : une évolution rapide des lésions caractérise une LVP (comme dit précédemment) et non un lichen plan verruqueux.

2.1.3.4.9. Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde de la cavité buccale est un cancer très fréquent représentant près de 95% des tumeurs malignes de la cavité buccale, et un cancer des plus fréquents en étant le 4^{ème} chez l'homme et le 8^{ème} chez la femme (22).

Il peut se retrouver sous différentes formes : (22)

- La forme ulcéro-végétante : c'est la forme la plus fréquemment rencontrée. La lésion élémentaire retrouvée est une ulcération de taille variable, irrégulière avec des bords surélevés dont le fond situé au-dessus du plan de la muqueuse voisine peut présenter des granulations blanchâtres de kératine. La palpation révèle l'induration tumorale.
- La forme ulcéreuse : c'est une forme que l'on retrouve aussi fréquemment mais qui diffère de la précédente par le fond de l'ulcération qui se situe soit au même niveau soit plus en profondeur que celui de la muqueuse voisine
- La forme végétante : c'est une forme rare caractérisée par une masse indurée d'aspect verruqueux pouvant présenter des projections papillaires plus ou moins blanchâtres selon leur degré de kératinisation.
- Des formes atypiques beaucoup moins rencontrées : ulcéreuse atypique ; fissuraire ; en nappe superficielle ; non ulcérée

Une autre forme de carcinome épidermoïde, le carcinome épidermoïde papillaire (22), est à prendre en compte lors de notre exploration des lésions papillomateuses buccales. En effet, cette tumeur rare papillomateuse de couleur rosée ou blanchâtre peut être difficile à différencier d'un carcinome verruqueux, d'un condylome acuminé ou d'une hyperplasie verruqueuse. Des métastases ganglionnaires sont fréquentes, et l'histologie suite à la biopsie révèle un aspect de carcinome invasif.

2.2. Approche anatomopathologique

2.2.1. Histologie de la muqueuse buccale (22)

La cavité buccale dans son ensemble est revêtue par une muqueuse malpighienne. Celle-ci étant constituée d'externe en interne par : l'épithélium malpighien de type pavimenteux stratifié, la membrane basale, le chorion sous-jacent.

Au niveau de la cavité buccale, cette muqueuse possède des variations histologiques qui nous amènent à distinguer 5 types au sein de celle-ci :

- La muqueuse labiale : possède un épithélium mince orthokératinisé et un chorion très vascularisé reposant directement sur le plan musculaire
- La muqueuse libre : possède un épithélium avec une mince couche superficielle de cellules parakératinisées (pour la muqueuse libre des joues et vestibulaire) ou un épithélium qui n'est normalement pas kératinisé (pour la muqueuse libre du voile du palais et du plancher)
- La muqueuse adhérente (attachée) : retrouvée au niveau de la gencive et du palais antérieur, avec un épithélium orthokératinisé pour le palais et parakératinisé pour la gencive. L'adhérence de cette muqueuse résulte de l'adhésion du chorion fibreux au périoste et à l'os sous-jacent.
- La muqueuse marginale (gencive libre) : léger liseré autour des dents, composée d'un épithélium parakératinisé sur son versant buccal et d'un épithélium sulculaire très mince non kératinisé sur son versant dentaire
- La muqueuse dorso-linguale : composée de papilles linguales reposant sur un chorion fibreux adhérent étroitement au plan musculaire

2.2.2. Techniques de laboratoire couramment utilisées pour mettre en évidence le papillomavirus humain dans les lésions papillomateuses

2.2.2.1. La PCR couplée à une hybridation

La technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) est une technique d'amplification permettant la détection de l'ADN viral du HPV. Elle est très sensible (94%), peu coûteuse et est le Gold Standard de nos jours pour la détection du HPV dans les lésions buccales (9).

Le principe de cette technique est à partir d'un seul double-brin d'ADN, de réaliser une amplification à 1 million de copies en 30 cycles, permettant ensuite la détection des ARNm E6 et E7 traduisant l'implication du virus dans le processus d'oncogenèse.

Le prélèvement de la lésion par biopsie à lame froide (qualifié de fragment frais) peut être conservé soit dans un bloc de paraffine (nécessitant par la suite un déparaffinage) soit directement congelé à -80°C (42).

Le prélèvement est alors chauffé à 94°C pour dénaturer l'ADN (séparation des 2 brins) (25). Une hybridation se produit ensuite entre le début de la séquence recherchée et l'amorce spécifique (ou primer spécifique) de cette séquence. Le produit de cette hybridation est alors soumis à une ADN polymérase permettant son élongation, puis purifié, séquencé et analysé par électrophorèse relevant ainsi le typage du HPV.

En fonction de la sonde utilisée, de 18 à 37 types de HPV peuvent être ciblés, la plupart des sondes proposant à la fois les génotypes à HR et à BR, certaines peuvent même ajouter ceux à risque indéterminé (43).

Ses avantages sont :

- La détection de l'ADN de HPV
- De réaliser un typage du virus (identification de nombreux génotypes) grâce à l'hybridation
- D'avoir une spécificité de 100% et une sensibilité de 94% (9)
- Technique facilement réalisable notamment grâce à la commercialisation de trousses à prélèvement

Ses inconvénients vont être :

- Qu'elle ne permet pas la distinction entre les formes intégrées et les formes épisomales du virus
- Qu'elle ne peut pas renseigner sur la topographie intra-tumorale ou intra-stromale du virus
- Une moins bonne sensibilité si le prélèvement est inclus en paraffine (16)
- Utilisation longue et fastidieuse (grand nombre de génotypes présents dans les sondes)

La technique de détection virale de HPV par PCR + hybridation est une de celles les plus utilisées de nos jours car c'est la méthode la plus informative et la plus pertinente pour classer les tumeurs HPV positives.

2.2.2.2. *L'Hybridation in Situ (HIS)*

L'hybridation in situ (HIS) est la 2ème technique de détection de l'ADN viral utilisée et la 1ère à avoir été mentionnée dans la littérature.

2.2.2.2.1. L'HIS sur coupes

Elle est réalisée après inclusion des tissus dans des coupes en paraffine. Le principe de cette technique est de réaliser une hybridation ADN/ADN puis d'ajouter un complexe enzyme-protéine (comme Peroxydase-Streptavidine). Le marquage se fait ensuite par l'ajout d'un substrat chromogène (comme le Diaminobenzidine) (44) étudié au microscope.

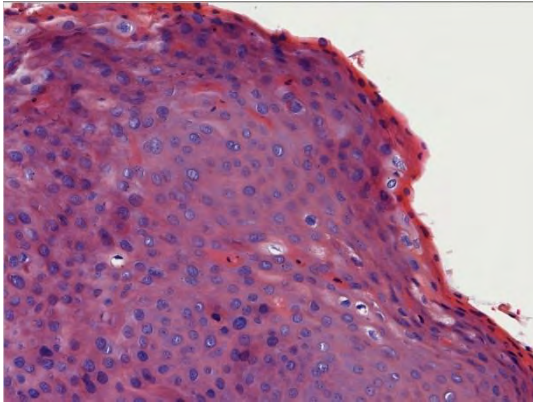
Les sondes à ADN utilisées pour l'hybridation contiennent un mélange de plusieurs génotypes de HPV-HR.

Ses avantages sont :

- De permettre de voir la topographie intra-tumorale du signal détecté et de préciser la localisation cellulaire de l'ADN viral
- De distinguer les formes épisomales des formes linéaires (donc intégrées) : des marquages ponctuels traduisent une forme intégrée alors que des signaux diffus démontrent une forme épisomale
- D'avoir une spécificité de 99%

Ses inconvénients vont être :

- Qu'elle ne permet pas une identification précise du type de HPV retrouvé
- Une moins bonne sensibilité (83%) que la technique combinée PCR + hybridation (45)



Marquage et localisation cellulaire
de l'ADN de HPV

→ Papillome buccal HPV-BR positif

Coupe histologique après HIS d'un papillome buccal, grossissement x20. Laboratoire
d'anatomopathologie IUCT-Oncopole

2.2.2.2.2. L'HIS en phase liquide

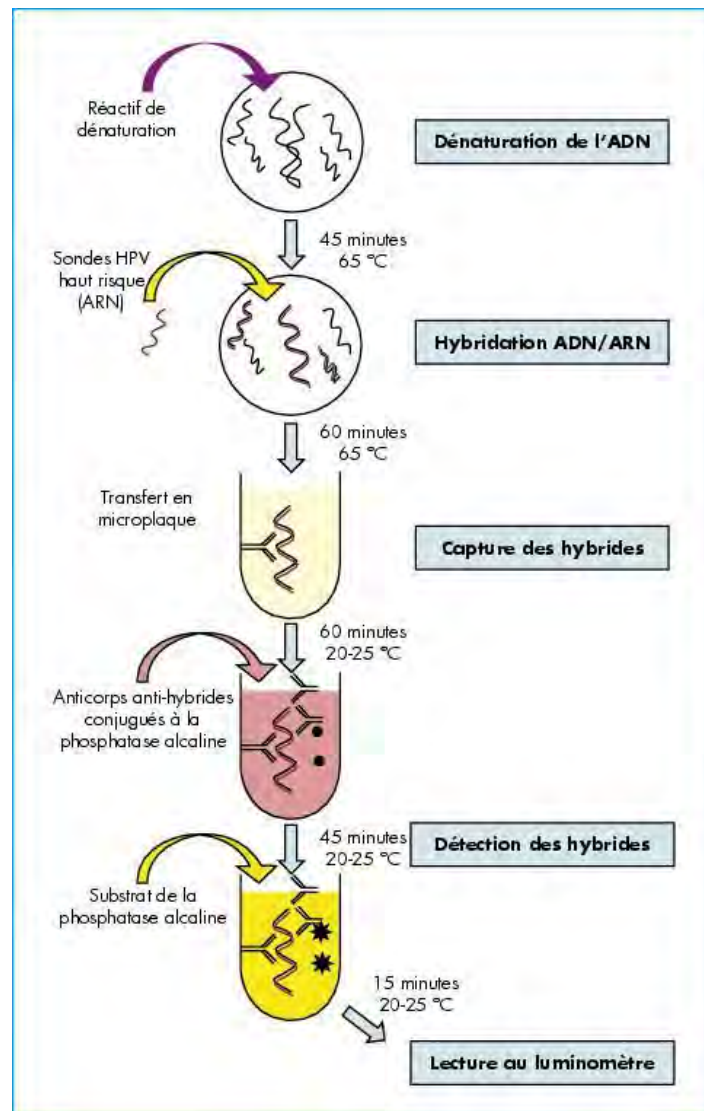
Le principe de cette technique est de pouvoir réaliser une détection de l'ADN d'HPV à partir de la formation d'hybrides ADN/ARN. L'hybridation se fait grâce à l'utilisation de sondes à ARN d'HPV à haut risque, les hybrides ainsi créés vont être capturés par des microplaques et détectés par des anticorps anti-hybrides conjugués à la phosphatase alcaline. La lecture des résultats se fait alors au luminomètre après l'ajout d'un substrat de la phosphatase alcaline (43).

Ses avantages sont :

- Rapide
- Reproductible
- Applicable à de grandes séries

Ses inconvénients vont être :

- Qu'elle ne permet pas une identification précise du type de HPV retrouvé
- Une moins bonne sensibilité que la technique par PCR + hybridation



Principe de la technique d'hybridation en phase liquide (43)

Le laboratoire Qiagen a commercialisé une trousse ADN Hybrid Capture 2 permettant ainsi la détection de 13 HPV-HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

Cette technique de détection par HIS de l'ADN du papillomavirus humain est de nos jours moins utilisée par rapport à la technique combinée de PCR + hybridation en raison de sa plus faible sensibilité et de son absence de génotypage viral.

La technique par phase liquide reste très utilisée pour le diagnostic des lésions cervicales après réalisation d'un frottis, la technique sur coupes en paraffine est utilisée lors de prélèvements par biopsie notamment dans les lésions au niveau des voies aéro-digestives supérieures.

2.2.2.3. L'immunohistochimie de p16^{INK4a}

La technique par immunohistochimie de p16^{INK4a}, produit de dégradation de pRb par E7 (voir 1.6.), ne permet que la détection de p16 (témoin de la dérégulation du cycle cellulaire) et non la détection de l'ADN viral de HPV.

Le principe de cette technique est d'utiliser un anticorps monoclonal anti-p16 sur des prélèvements de lésions inclus en paraffine. L'ajout d'un substrat chromogène par la suite permettra le marquage et la visualisation des cellules surexprimant la protéine p16 (46).

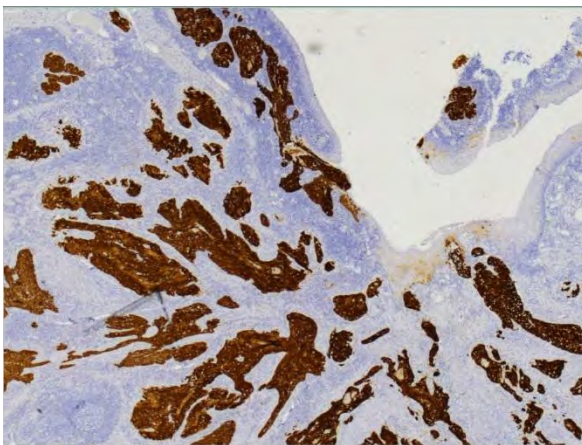
Le marquage est alors considéré comme positif si plus de 75% de cellules tumorales présentent un marquage cytoplasmique et nucléaire intense, à moins de 50% il sera considéré comme négatif, et entre 50 et 75% il sera nécessaire de compléter l'analyse par PCR ou HIS pour voir si des HPV-HR sont retrouvés (9).

Ses avantages sont :

- D'être un bon test de routine si l'on respecte les critères d'interprétation
- D'être le seul test actuellement remboursé par la Sécurité Sociale
- De savoir directement si l'on se trouve face à un dérèglement du cycle cellulaire et donc face à des cellules tumorales malignes

Ses inconvénients vont être :

- Aucune détection d'ADN viral
- On ne peut pas savoir si la tumeur est HPV positive ou non



Marquage marron révélant la surexpression de la protéine p16

Coupe histologique après immunohistochimie d'un carcinome épidermoïde infiltrant p16 positif. Laboratoire d'anatomopathologie IUCT-Oncopole

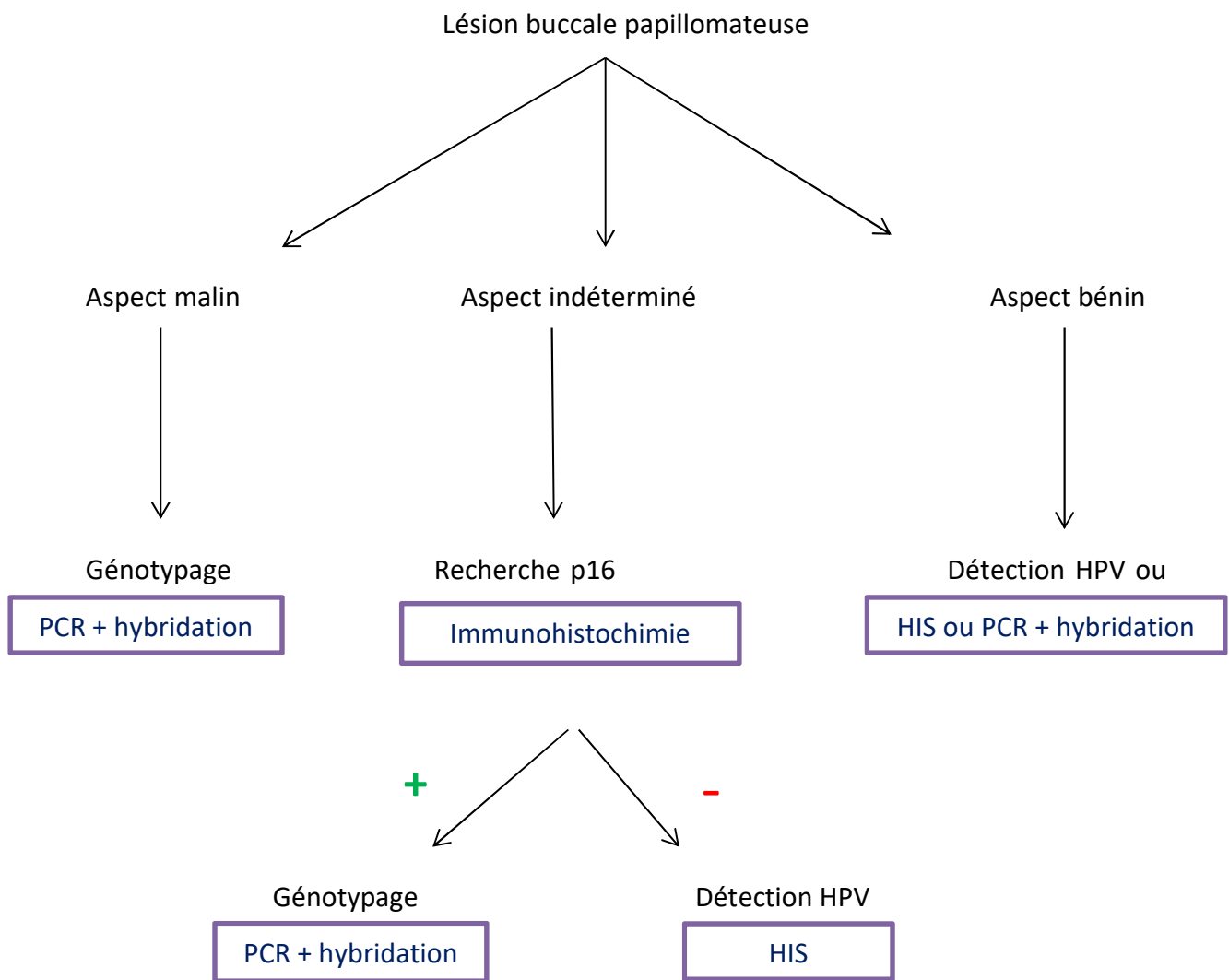
2.2.2.4. Discussion

Selon la technique de biologie moléculaire utilisée, nous pouvons aboutir à soit une détection de l'ADN viral de HPV (PCR seule et HIS), soit à un génotypage du virus HPV (PCR combinée à une hybridation), soit à une détection des marqueurs moléculaires du processus tumoral (immunohistochimie).

Le choix entre ces différentes techniques est essentiel dans le cadre de nos stratégies de diagnostic face à une infection à HPV, et parfois complémentaires entre elles.

La détection + génotypage de HPV par PCR + hybridation est la méthode la plus informative et la plus pertinente de nos jours pour stratifier les HPV et classer les tumeurs HPV positives.

La recherche de p16 par immunohistochimie n'est pas suffisamment fiable pour diagnostiquer une tumeur HPV induite car plusieurs études ont montré que dans la majorité des cas, les tumeurs HPV positives expriment p16 mais que 7 à 16% (6) des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures p16 positives sont HPV négatives. Il est donc préférable de coupler cette technique avec une autre notamment en cas de résultat positif pour avoir un deuxième test de confirmation plus spécifique (PCR ou HIS).



Proposition d'arbre décisionnel pour le choix des techniques de laboratoires à utiliser

2.2.3. Nouvelles techniques en développement

→ La détection des ARNm des HPV

Les oncoprotéines E6 et E7 ayant démontré leur rôle important dans le processus oncogénique d'une infection à HPV, les chercheurs ont donc développé des techniques visant à examiner et détecter leur expression par le biais de leurs ARNm.

A l'heure actuelle, 3 méthodes existent pour la détection des ARN (43) : la PCR reverse (ou RT-PCR), la technique NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Assay) et la technique TMA (Transcription-Mediated Amplification). Seuls 2 tests sont actuellement disponibles sur le marché : le test NucliSENS EasyQ HPV® (utilisant la technologie NASBA) et le test APTIMA HPV Assay® (utilisant la technique TMA).

L'étude de Cattani et al (47) suggère que ces tests permettraient d'être beaucoup plus précis que les tests ADN et seraient aussi beaucoup plus prédictifs au niveau des risques de développement oncogénique chez des femmes ayant déjà une infection à HPV-HR.

L'étude française FASE (French APTIMA Screening Evaluation) de 2010 (48) a été une des premières à comparer la cytologie et le frottis à la détection de l'ARN concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus. Les résultats ont montré que le test APTIMA de détection de l'ARNm offrait une sensibilité et une spécificité élevée pour la détection des lésions pré-cancéreuses de haut grade.

Les tests ADN détectent la présence du virus HPV, tandis que ces tests ARN permettent de cibler les marqueurs biologiques actifs dans les cellules en transformation ou les cellules pré-cancéreuses, réduisant alors le taux de faux positifs.

La principale limite de ces tests concerne la qualité des ARNm. En effet, la préservation de leur intégrité est essentielle ce qui induit qu'ils doivent être extraits rapidement et conservés de manière adéquate.

Cependant, une nouvelle technique de détection des HPV dans les carcinomes épidermoïdes oropharyngés basée sur les ARNm de E6 et E7 par HIS (RNAscope) a été étudiée en 2013 (49): elle a été comparée au test de référence par RT-PCR pour les ARNm et les résultats ont montré une très grande spécificité (97%) et une grande sensibilité (93%). Cette technique n'a toujours pas été commercialisée en 2015 mais semble prometteuse pour devenir le nouveau standard de diagnostic des carcinomes épidermoïdes oropharyngés HPV induits.

→ La détection des anticorps

De récentes études ont démontré que la présence d'anticorps anti-E6 ou E7 (et à un degré moindre anti-L1) était associée à une augmentation du risque de survenue de cancers de la cavité buccale et des voies aéro-digestives supérieures. En effet, selon Anderson et al. en 2015 (50), le taux d'anticorps de type IgG contre des protéines virales d'HPV-16 (notamment E6 et E7) serait plus élevé chez les patients atteints de carcinomes oropharyngés que chez des patients sains, et que chez des patients atteints la présence de ces anticorps était associée à une tumeur HPV positive.

Cette détection d'anticorps par test ELISA était initialement destinée aux différentes études pour comprendre les mécanismes, les associations, et les risques de survenue de cancers oraux.

La détection à visée diagnostique n'est en revanche toujours pas commercialisée mais serait une piste intéressante pour évaluer par exemple la sévérité d'un carcinome HPV positif. En effet, l'étude HOTSPOT de 2015 (51) a démontré qu'un taux élevé de protéine E6 était corrélé à un nombre élevé de copies d'HPV-16 oral.

Cependant, on ne pourrait exclure que ces anticorps détectés ne reflètent que la présence d'une infection ano-génitale à HPV associée, ancienne ou persistante, en particulier chez les femmes.

→ La recherche de biomarqueurs (52)

La recherche de biomarqueurs est depuis quelques années un challenge essentiel car elle permettrait une stratification fine dans un but de pronostic et/ou d'optimisation thérapeutique. En effet, contrairement à d'autres cancers (comme le cancer du sein par exemple), on ne dispose actuellement pas de marqueurs biologiques pronostiques ou thérapeutiques utilisables en pratique clinique pour les cancers des VADS. Plusieurs groupes d'étude ont ainsi proposé de sous-stratifier les cancers ORL en fonction de p53, EGFR, la cycline D1...

La protéine p53 sous forme sauvage est associée à une grande chimiosensibilité et à un meilleur pronostic indépendamment du statut HPV. L'EGFR quant à lui, dont la surexpression est fréquente dans les cancers des VADS, est corrélé à un mauvais pronostic et à un taux de survie diminué.

La présence de p53 sauvage, de p16 et de p21 dans un cancer ORL serait alors associée à un meilleur pronostic.

3. PRISE EN CHARGE ET CONDUITE A TENIR POUR LE CHIRURGIEN-DENTISTE OMNIPRATICIEN

La prise en charge thérapeutique (préventive et curative) des conséquences des infections par papillomavirus humains est devenue depuis quelques années un grand enjeu de Santé Publique.

3.1. Prise en charge préventive

Les nombreuses campagnes de prévention associant recommandations, explications et vaccinations sont très nombreuses de nos jours, mais ne ciblent dans notre pays que le cancer du col de l'utérus et autres infections ano-génitales chez les jeunes filles et les femmes.

Les stratégies de prévention concernant les infections par papillomavirus humains de la sphère ORL (hommes et femmes confondus) et les infections ano-génitales chez les hommes sont quasi-inexistantes à l'heure actuelle, et une part importante de la population semble ignorante sur ces sujets. Ainsi, la prévention des infections à HPV de la cavité buccale, notamment des lésions papillomateuses, chez les hommes comme chez les femmes, sera dans cet exposé une extrapolation des stratégies de la sphère ano-génitale.

La prise en charge préventive s'articule autour de 2 types : la prévention primaire et la prévention secondaire.

3.1.1. La prévention primaire

3.1.1.1. *Information et éducation des patients*

Cela consiste à instaurer chez les patients une prise de conscience sur les virus HPV et des conséquences qu'ils impliquent. Dans ces cas d'infections à papillomavirus humains, la prévention est très difficile car il faut bousculer les idées reçues, se renseigner et donner des conseils concernant la vie privée de nos patients.

Ainsi, certaines règles comportementales et hygiéniques sont à donner aux patients pour éviter la transmission de ces virus :

- Avoir des rapports sexuels protégés permet de réduire les risques de contracter une Infection Sexuellement Transmissible. Cependant, l'utilisation de préservatifs ne protège que partiellement de la contamination par les HPV que ce soit au niveau ano-génital ou au niveau oral : par son utilisation inconstante, et par le fait qu'il ne recouvre pas en totalité toutes les zones atteintes ou pouvant être infectées (notamment le scrotum, le périnée, la langue et les lèvres,...) (53) (54)
- Limiter les rapports longs et répétés qui favoriseraient la transmission de l'infection à HPV
- Limiter le nombre de partenaires : en effet, un nombre important de partenaires sexuels entraîne une augmentation de la prévalence de l'infection à HPV notamment chez les femmes (avec un risque relatif passant de 1 pour 1 partenaire sexuel antérieur, à près de 2.2 pour plus de 3 partenaires sexuels antérieurs), et dans une moindre mesure chez les hommes (54).
- Retarder les rapports précoces qui entraînent une augmentation importante du risque d'infection aux HPV (54). L'immaturité des organes génitaux serait mise en cause.
- Limiter les rapports à risque (54): notamment ano-génitaux associés à une augmentation de la détection des HPV au niveau du canal anal chez les hommes homosexuels ou bisexuels, et dans une moindre mesure chez les femmes. Les rapports sexuels en groupe favorisent également l'infection par HPV.

- Etre vigilant face à des jeux érotiques qui, même sans pénétration, sont potentiellement à risque de transmettre l'infection par contacts, attouchements ou auto-inoculation (main-bouche notamment) (54). Winer et al. en 2003 (55), dans une étude sur plus de 600 étudiantes, ont ainsi retrouvé chez des jeunes filles n'ayant jamais eu de rapports avec pénétration une augmentation de la prévalence d'HPV pour celles ayant eu des rapports oro-génitaux et/ou digito-génitaux.
- Réduire voire arrêter la consommation de tabac, reconnu comme étant à la fois un facteur de risque de l'infection orale aux HPV (6), mais aussi comme facteur de risque de persistance de l'infection d'après l'étude de D'Souza et al. en 2007 (56)
- En cas de muqueuses lésées (génitale ou gingivale) limiter le port des mains infectées à la bouche, et éviter tout rapport oro-génital
- Respecter des règles d'hygiène strictes notamment face à des surfaces potentiellement infectées (torchon humide,...) : les HPV sont des virus très résistants en milieu extérieur (54)

Ces recommandations sont importantes à prendre en compte surtout lorsqu'il existe un risque de transmission au sein du couple (au moins un des 2 partenaires infecté, antécédents d'infection...), mais ne sont pas à négliger même si l'on croit connaître son partenaire en raison de la période d'incubation des virus pouvant aller jusqu'à une dizaine d'années sans manifestations cliniques.

3.1.1.2. Les stratégies de vaccination

Depuis 2006-2007, 2 vaccins ont été mis sur le marché dans le cadre de la prévention contre les infections aux HPV. Cervarix® est un vaccin bivalent qui cible les HPV 16 et 18, permettant de lutter contre les principales lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Gardasil® quant à lui est un vaccin quadrivalent qui cible les HPV 6, 11, 16 et 18, permettant en plus de lutter contre les principales infections génitales bénignes (comme les verrues génitales). Depuis juin 2014, le Gardasil® a étendu son spectre d'activité en recevant une autorisation de mise sur le marché pour la prévention des lésions anales pré-cancéreuses et cancéreuses (57).

Ils ne protègent pas de tous les cancers ni de toutes les lésions pré-cancéreuses, il est donc nécessaire et indispensable pour toutes les femmes de réaliser des dépistages annuels par frottis (53).

Ces 2 vaccins sont ainsi recommandés en France chez les jeunes filles entre 11 et 14 ans mais aussi utilisés en rattrapage entre 15 et 19 ans.

Face à l'absence de recommandation actuelle d'utilisation de la vaccination chez les hommes en France, contrairement à certains pays comme les Etats-Unis (depuis 2011) ou l'Autriche (seul pays européen, depuis 2008), et aux nouvelles connaissances de l'implication de ces virus dans d'autres processus oncologiques pouvant toucher les hommes (cancers ORL, cancers ano-génitaux), un rapport du Haut Conseil de la Santé Publique a été publié en février 2016 pour envisager la possibilité d'étendre la vaccination aux hommes (57).

Les résultats de ce rapport s'appuient sur des études cliniques de phase III concernant plus de 4000 hommes en France. Il en ressort :

- Une efficacité démontrée de la vaccination contre les verrues génitales et les lésions pré-cancéreuses anales chez les hommes ayant eu au moins une relation sexuelle avec un autre homme
- Une tolérance similaire à celle chez les femmes, confirmant une sécurité d'emploi de la vaccination chez les hommes

Les conclusions de ce rapport sont qu'à l'heure actuelle la priorité reste la couverture vaccinale chez les jeunes filles sachant que grâce à une protection indirecte les hommes hétérosexuels seront couverts. La vaccination universelle des garçons n'est pas encore pertinente d'un point de vue santé publique, même si les résultats des études montrent une efficacité non négligeable.

Actuellement, il n'y a aucune efficacité documentée sur l'impact au niveau de la sphère ORL de ces vaccins et aucun n'a d'indication pour la prévention des cancers et des infections de la sphère ORL.

3.1.2. La prévention secondaire

La stratégie de prévention secondaire repose sur le dépistage des infections et des lésions induites par les HPV.

Au niveau du col de l'utérus chez les femmes un frottis cervico-vaginal (annuel chez les jeunes femmes puis espacé à 3 ans si aucune lésion détectée après 2 frottis) est préconisé (53).

Au niveau de la sphère ORL, aucune mesure de prévention secondaire n'a encore été instaurée. Cela va donc être le travail de tout Chirurgien-Dentiste de réaliser systématiquement lors de l'examen clinique d'un patient un examen des muqueuses (cf 2.1.2). Toute lésion suspecte doit être analysée (biopsie puis envoi au laboratoire d'anatomopathologie).

Le dépistage va devoir aussi passer par un interrogatoire notamment au sujet du mode de vie des patients. Face au nouveau profil de patients à risque, à l'évolution des mœurs et des pratiques, et aux nouvelles connaissances des mécanismes de fonctionnement des HPV, chaque Chirurgien-Dentiste doit rester vigilant pour tout patient qu'il reçoit en consultation.

3.2. **Biopsie ou exérèse (22) (58)**

Par définition une biopsie correspond au « prélèvement d'un échantillon de tissu ou d'une lésion pour étude histologique, microbiologique, chimique ou immunologique qui doit, idéalement, comporter un fragment de tissu sain pour étude comparative » (59).

Dans le cadre de cet exposé, seront abordées les biopsies intéressant la cavité buccale c'est-à-dire celles intéressant les tissus mous.

Deux types de biopsies sont ainsi à définir :

- La biopsie incisionnelle (communément appelée biopsie)
- La biopsie excisionnelle (ou biopsie-exérèse) correspondant à l'exérèse en vue de prélèvement de la totalité d'une petite lésion (inférieure à 1 cm)

3.2.1. Choix de la zone à prélever

Le prélèvement doit être représentatif de la lésion, ainsi :

- Si la lésion est homogène : le prélèvement devra se faire à cheval sur la lésion et la muqueuse voisine saine
- Si la lésion est inhomogène : plusieurs prélèvements seront souvent utiles et nécessaires pour représenter cette lésion
- Si plusieurs lésions co-existent au niveau de la même localisation : il faudra déterminer celle où le processus pathologique semble le plus représentatif et le plus avancé, puis réaliser le prélèvement

Il faudra faire attention lors du choix de la zone à éviter les zones nécrotiques ainsi que les zones inflammatoires importantes.

3.2.2. Formulaire de requête

Le prélèvement doit être acheminé rapidement au laboratoire dans un flacon contenant un liquide fixateur avec 2 documents :

- Une ordonnance comportant le nom du patient et la prescription de l'examen
- Une fiche de renseignement destinée à l'anatomopathologiste dans laquelle on va rassembler toutes les informations pouvant lui être utiles :
 - Nom, prénom, adresse du patient
 - Age et sexe
 - Date du prélèvement et nom de l'opérateur
 - Nature du prélèvement : biopsie ou biopsie-exérèse
 - Siège du prélèvement : possibilité de renseigner par schémas, mais à l'heure actuelle passer par la photographie semble être un complément d'information encore plus pertinent
 - Antécédents du patient ou familiaux, histoire de la maladie ou de la lésion, traitements reçus, description clinique de la lésion
 - Diagnostic clinique présumé et/ou hypothèses diagnostiques

Nous avons réalisés une proposition de formulaire de requête concernant les lésions papillomateuses inspirée de celui utilisé à l'IUCT (voir annexe jointe).

3.3. Prise en charge curative

La prise en charge des lésions papillomateuses consiste soit à proposer un traitement curatif soit à s'abstenir de traitement. Les traitements curatifs sont regroupés ainsi en 2 volets qui sont l'exérèse chirurgicale par biopsie-exérèse et l'ablation de la lésion (par électrocoagulation, vaporisation au laser, cryothérapie et application de topiques).

L'inconvénient principal des techniques par ablation est de ne pas permettre un contrôle histologique de la lésion (contrairement à l'exérèse chirurgicale).

Le choix entre ces traitements est fonction de plusieurs paramètres : la localisation de la lésion, sa nature, sa taille, le caractère extensif, la présence de signes cliniques (douleur).

Il faut toujours garder à l'esprit que face à des lésions qui sont en règle générale bénignes et asymptomatiques, le traitement que l'on va proposer aux patients ne doit pas être trop agressif ni engendrer de complications importantes.

3.3.1. L'exérèse chirurgicale

L'exérèse chirurgicale est la méthode de choix pour réaliser les biopsies-exérèses des lésions papillomateuses en vue d'un examen anatomopathologique.

Les indications de l'exérèse chirurgicale par biopsie-exérèse sont : les lésions papillomateuses exophytiques (papillomes, verrues et condylomes acuminés) uniques (sans caractère extensif) n'excédant pas 1 cm de diamètre.

3.3.1.1. *Par le bistouri à lame froide (60)*

Les avantages de l'exérèse par bistouri à lame froide (11 ou 15) sont :

- Le respect des tissus avoisinants par une incision franche
- Technique la moins traumatique pour la pièce opératoire
- Ne demande pas d'avoir un plateau technique important

Ses inconvénients sont :

- Précision du geste moindre qu'avec d'autres techniques, notamment au niveau de la profondeur de coupe pouvant engendrer un risque de récurrence de la lésion
- Risque hémorragique dans certaines régions (langue, plancher)
- Sutures obligatoires
- Douleurs post-opératoires fréquentes, une prescription d'antalgiques de palier I est donc nécessaire
- Possibilité d'avoir des cicatrices résiduelles (à prendre en compte selon la localisation de la lésion)

Le bistouri à lame froide reste ainsi le moyen le plus utilisé pour réaliser l'exérèse chirurgicale des lésions orales par biopsie-exérèse car accessible à tous les praticiens, il faut cependant prendre en compte la localisation de la lésion car la chirurgie nécessitera de réaliser des points de suture. Ainsi face à une localisation palatine (fréquemment rencontrée pour les papillomes), il sera peut-être plus judicieux de s'orienter vers d'autres moyens (laser, électrocoagulation).

3.3.1.2. *Par section au laser (61) (62) (63)*

La chirurgie d'exérèse au laser en ORL a été initialement introduite en France en 1976 avec les lasers CO2, depuis les techniques se sont développées et d'autres types de laser ont vu le jour notamment les lasers Erbium et Diode.

Les avantages de cette technique sont :

- Méthode facile, simple et rapide d'utilisation
- Technique aseptique et hémostatique
- Réduction voire disparition du risque hémorragique
- Pas de sutures nécessaires
- Réduction des douleurs post-opératoires
- Amélioration de la cicatrisation
- Précision de coupe augmentée ce qui réduit les risques de récurrence

Les inconvénients sont :

- Apparition de modifications tissulaires et cellulaires
- Dangerosité pour le praticien, le patient et l'aide opératoire en raison des risques liés à l'instrument en lui-même ainsi qu'aux fumées et vapeurs associées pouvant contenir des agents pathogènes (VIH, HPV...)
- Technique nécessitant un plateau technique spécifique et onéreux

La chirurgie par ablation n'est pas la seule modalité de traitement lors de l'utilisation des lasers, en effet les lésions peuvent être aussi vaporisées, ne permettant alors pas une étude anatomopathologique.

3.3.1.3. *Par le bistouri électrique (60)*

Les avantages de cette technique sont :

- Simple à utiliser
- Précision du geste
- Réduction du risque hémorragique
- Pas de sutures nécessaires

Ses inconvénients sont :

- Contre-indiqué pour des patients porteurs de stimulateurs cardiaques
- Nécessité d'avoir une marge de coupe suffisante en raison de la nécrose et des brûlures des limites du fragment
- Risques de contamination par les fumées et vapeurs (comme le laser)

3.3.2. L'électrocoagulation

L'électrocoagulation par le bistouri électrique est une technique permettant l'ablation de la lésion tout en cautérisant la zone, cette variante de la chirurgie d'exérèse ne permet pas une étude anatomopathologique de la lésion (comme les lasers utilisés en vaporisation).

Selon une étude de 2012 par Baeder et Al., les ablations de lésions orales liées aux papillomavirus humains par lasers Diode sont plus efficaces que l'électrocoagulation concernant l'élimination de ces virus (64).

3.3.3. La cryothérapie

La cryothérapie est une autre technique d'ablation des lésions papillomateuses (comme l'électrocoagulation et la vaporisation aux lasers) utilisant l'azote liquide appliqué soit avec un coton soit à l'aide d'un spray.

La durée de contact sur la lésion doit être suffisante pour obtenir un blanchiment (environ 10 secondes) conduisant ensuite à une nécrose tissulaire thermique. Plusieurs séances sont souvent nécessaires pour avoir une disparition complète de la lésion.

L'utilisation est préférée au niveau des lésions cutanées mais reste possible pour les lésions orales (25).

3.3.4. L'application de topiques

L'application de topiques est une technique de destruction chimique des lésions papillomateuses. On peut distinguer les applications de podophyllotoxine, d'antimitotiques (de type fluorouracile par exemple), de kératolytiques, d'immunomodulateurs (Imiquimod ALDARA®, Interférons), d'antiviral (Cidofovir) ou d'acide trichloroacétique. Ces agents sont dédiés aux lésions cutanées et génitales, et ne sont pas utilisés pour des lésions buccales en raison de leur caractère irritant, de leur posologie inadéquate pour la muqueuse buccale, et non pas d'AMM pour les lésions orales.

3.3.5. Abstention thérapeutique

L'abstention thérapeutique n'est pas indiquée dans les cas de lésions papillomateuses orales en raison :

- De leur potentiel de contagion pouvant engendrer une augmentation de leur nombre
- De leur très faible potentiel de régression
- De la gêne et de l'inconfort pour les patients

La seule exception va concerner l'hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck) chez les enfants/adolescents (après conformation du diagnostic par biopsie) qui va régresser spontanément à l'âge adulte.

Les différentes options thérapeutiques curatives selon les lésions papillomateuses buccales :

→ Verrues/Papillomes/Condylomes acuminés uniques et inférieurs à 1cm :

- Biopsie-Exérèse par lame froide (hors localisation palatine), laser ou bistouri électrique
- Ablation sans examen anatomopathologique par électrocoagulation (bistouri électrique) ou vaporisation (Laser)
- Cryothérapie

→ Verrues/Papillomes/Condylomes acuminés multiples et/ou supérieurs à 1cm :

- Ablation par électrocoagulation ou vaporisation
- Cryothérapie

→ Hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck) :

- Abstention thérapeutique face à un enfant/adolescent
- Un traitement par chirurgie d'exérèse ou cryothérapie peut être mis en place en cas de gêne esthétique et/ou fonctionnelle (28)
- Demander une sérologie VIH face à un adulte

→ Condylome plan : les rares cas retrouvés au niveau de la cavité buccale ne permettent pas d'établir un protocole de traitement précis à ce jour. La plupart des cas étant retrouvés chez des patients VIH positifs, il faudra réaliser une sérologie si le statut sérologique du patient n'est pas connu. Les traitements devront alors être orientés selon la taille, le nombre et la localisation des lésions : chirurgie d'exérèse, ablation ou cryothérapie.

→ Papulose bowénoïde : les rares cas présentés à ce jour ne permettent pas d'établir de consensus sur un traitement au niveau des lésions orales. Les traitements proposés seront donc assez similaires à ceux de la papulose bowénoïde génitale, comprenant aussi bien (34) :

- Une biopsie-exérèse
- Une ablation par électrocoagulation ou vaporisation
- Une cryothérapie
- Des applications topiques comme celles d'imiquimod ont déjà été décrites avec succès. Un cas d'application de fluorouracile en crème sur un patient a permis une disparition des lésions en 5 semaines mais une réapparition a été relevée après 5 mois post-traitement (34)
- Que des médications par voie orale associées

→ Papillomatose respiratoire :

- Chirurgie d'exérèse par voie endoscopique par ablation au laser CO2 (61) ou aux instruments froids par laryngoscopie directe
- Injections intra-lésionnelles de Cidofovir (6) même si des cas se sont révélés inefficaces face à des papillomatoses sévères (36)

→ Carcinome verruqueux :

- Chirurgie d'exérèse large avec des marges suffisantes (65) : traitement de choix le plus souvent réalisé
- Radiothérapie seule (notamment si la chirurgie n'est pas réalisable) (66), cependant le carcinome verruqueux serait moins radiosensible que l'épidermoïde
- Le traitement par chimiothérapie pour cette tumeur reste peu utilisé et peu de données sont reportées dans la littérature. Une étude en 2011 (66) sur l'utilisation de méthotrexate dans des cas de carcinomes verruqueux oraux par voie intra-veineuse a permis de réduire la plupart des lésions tout en étant bien toléré par les patients. A l'heure actuelle, le traitement par chimiothérapie ne permet pas une disparition complète des lésions

mais permettrait de les réduire avant d'instaurer la thérapeutique d'exérèse.

→ Leucoplasie verruqueuse proliférative : à l'heure actuelle aucun traitement n'a fait ses preuves pour cette pathologie. Plusieurs traitements sont proposés sans avoir de réel consensus sur leurs indications :

- Chirurgie d'exérèse pour des lésions de petites tailles et/ou en présence de dysplasies sévères (nécessité d'avoir des marges d'exérèse importantes) (67)
- Vaporisation au Laser CO2 pour des lésions de grandes tailles (67)
- Traitements antiviraux
- Chimiothérapie par méthotrexate en intra-veineux pour les formes étendues (67)

→ Syndrome de WHIM :

- Le traitement de choix de cette maladie est à l'heure actuelle l'injection d'immunoglobulines en prophylaxie par voie intra-veineuse de façon mensuelle. L'instauration d'une antibiothérapie prophylactique peut être décidée en fonction du cas. Les thérapies par greffes de moelle ou d'injection quotidienne de G-CSF (facteur de croissance hématopoïétique) sont encore en phases d'études. (39)
- Concernant les lésions papillomateuses orales (généralement de type exophytiques), la clé reste avant tout la prévention de ces infections. Leur pronostic est intimement lié au dépistage précoce.

3.4. Evolution et potentiel de récurrence

3.4.1. Des lésions papillomateuses exophytiques

3.4.1.1. Verrue buccale

Les verrues buccales sont essentiellement liées à l'infection par HPV-2, mais l'on retrouve aussi des infections par HPV-4 et HPV-57.

Ces géotypes viraux sont classés parmi les HPV à bas risque oncogénique (cf 1.2) et ne comportent pas de risque de transformation maligne.

La récurrence de ces lésions est possible, notamment chez l'enfant dû au mode de transmission facilitant la contagiosité (auto-inoculation).

3.4.1.2. Papillome buccal

Les papillomes buccaux sont liés à l'infection par des virus à tropisme muqueux α -HPV de type 6 et 11 en règle générale, parfois de type 7 notamment chez des patients infectés par le VIH.

Dans de très rares cas, les géotypes 16 et 18 (à fort potentiel oncogénique) ont été retrouvé dans des papillomes buccaux mais aucune transformation maligne en carcinome épidermoïde n'a été décrite (32). Les papillomes buccaux ne sont donc pas considérés comme des lésions pré-cancéreuses et donc à risque de dégénérescence maligne.

Il n'y a aucun risque de récurrence de la lésion si l'exérèse chirurgicale est complète (60), les seuls très rares cas de récurrences étant retrouvé chez des patients VIH (68).

3.4.1.3. *Condylome acuminé*

Le condylome acuminé buccal est une tumeur bénigne associée à des HPV de types 6 et 11 dans la plupart des cas, et la lésion en elle-même n'est pas à risque de transformation maligne (14).

Cependant, contrairement aux autres lésions à caractère exophytique, le condylome acuminé peut devenir une lésion pré-cancéreuse par le caractère multifocal de l'infection. En effet, d'autres génotypes d'HPV tels que 16 et 18 peuvent être transmis et se retrouver en associant avec les HPV de faible risque de manière latente (19).

De plus, les récurrences de ces lésions sont fréquentes (20) en raison cette infection multifocale, notamment chez des patients immunodéprimés.

Il est donc indispensable de procéder à l'élimination de ces lésions ainsi que de réaliser des examens de contrôle réguliers.

3.4.2. Des lésions papillomateuses endophytiques

3.4.2.1. *Hyperplasie épithéliale focale*

L'hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck) est liée à une infection par les HPV de type 13 et 32 à bas risque oncogénique et à tropisme quasi-exclusif pour la muqueuse buccale.

L'évolution de cette pathologie peut être : (29)

- Une régression spontanée surtout lorsqu'elle atteint des enfants/adolescents, la disparition des lésions se faisant en termes de mois ou années
- Une variation de taille et du nombre des lésions dans le temps
- Une persistance : rare lors du passage à l'âge adulte, mais souvent décrite chez des adultes atteints par le VIH

La récurrence des lésions d'hyperplasie épithéliale focale peut avoir lieu dans les cas de régression spontanée chez les enfants avant que celles-ci ne disparaissent avec l'âge, mais est aussi décrite après mise en place de traitements.

Les patients adultes immunodéprimés sont plus à risque d'avoir une persistance de la pathologie, avec des récives fréquentes. (69)

Aucune transformation maligne n'a été décrite à ce jour, ce qui tend à dire que l'hyperplasie épithéliale focale n'est pas une lésion pré-cancéreuse.

3.4.2.2. *Condylome plan* (22) (41)

Le condylome plan, généralement décrit au niveau génital, est connu comme étant responsable de la plupart des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus.

Ces lésions orales liées à l'infection par des HPV à haut risque (16-18-31-33-51) présentent souvent des altérations dysplasiques (mais moins fréquemment qu'au niveau génital) suggérant leur potentiel de malignité et donc leur classification en lésions pré-cancéreuses orales.

Le peu de cas étudiés au niveau buccal ne permet pas de prédire leur potentiel de récive mais la corrélation avec ceux retrouvés au niveau génital et les caractéristiques des condylomes en eux-mêmes, nous pouvons supposer qu'il existe un taux élevé de récive pour les condylomes plans.

3.4.2.3. *Papulose bowénoïde*

La papulose bowénoïde, dont l'atteinte orale est très rare, liée à l'infection par les HPV 16 et 18 reconnus comme étant à fort potentiel oncogénique, est une pathologie dont l'évolution reste encore incertaine (22). La présence d'altérations dysplasiques sévères au niveau histologique ne signe pas forcément une évolution maligne dans ce cas.

En effet, généralement on considère que la PB possède une évolution bénigne, avec des cas de régression spontanée décrits et dont le potentiel de récive n'est pas à négliger car pouvant survenir à long terme (70), d'où la nécessité de réaliser des contrôles réguliers. Cependant, la transformation maligne n'est pas à exclure car l'évolution en carcinome épidermoïde de certaines lésions ont déjà été reportés (34).

3.4.2.4. *Papillomatose respiratoire (36)*

Pour la papillomatose respiratoire, liée essentiellement aux HPV 6 et 11, la transformation maligne est rare et touche plutôt les adultes (le délai moyen de développement en cancer étant de 28 ans) mais un cas d'une patiente de 15 ans avec une transformation en cancer broncho-pulmonaire a été rapporté (36).

Cette pathologie a un potentiel de récurrence très élevé.

La maladie étant généralement bénigne, ce sont ses conséquences qui doivent impérativement être prises en considération afin d'éviter une aggravation de l'état du patient.

En effet, l'évolution souvent agressive de la papillomatose respiratoire peut entraîner une obstruction rapide des voies respiratoires, avec possibilité d'extension au niveau de l'arbre bronchique et des poumons (fréquence de 7%).

3.4.2.5. *Carcinome verruqueux/Leucoplasie verruqueuse proliférative*

Le carcinome verruqueux oral possède une évolution lente mais pouvant devenir localement très agressive. Les métastases (quelles soient régionales ou à distance) liées à ce type de tumeurs sont très rares.

Les récurrences de ces cancers sont très fréquentes, avec un taux allant de 30 à 50% (68), et nécessitent de suivre les patients de près avec des contrôles réguliers.

La leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP) est une lésion à haut risque de transformation maligne, l'évolution étant maligne dans plus de 50% des cas. Le taux de mortalité est élevé avec une moyenne de 30.1% de patients qui décèdent de leur LVP (33).

L'évolution moyenne de cette pathologie est de 6 à 10 ans et aboutit à un stade tumoral invasif, le plus souvent de type carcinome verruqueux (22).

Elle présente un caractère récidivant très important, avec un taux moyen de 78% (33). Un suivi régulier tous les 6 mois est nécessaire et indispensable, associant examen clinique approfondi et examen histologique par biopsies.

3.4.2.6. *Le syndrome de WHIM*

L'évolution des lésions orales de ce syndrome étant peu étudiée, nous ne pouvons à l'heure actuelle que faire une transposition des données que nous avons concernant les autres localisations. Ainsi, les condylomes acuminés ano-génitaux ayant une évolution dysplasique et carcinomateuse (39), nous pouvons supposer que la localisation buccale de ces lésions doit être étroitement surveillée et traitée rapidement pour éviter une évolution maligne.

Les patients atteints de cette pathologie développent plus de lésions papillomateuses exophytiques (papillomes, verrues et condylomes acuminés) liées à des infections à HPV à haut risque comparé à des patients sains (71). Cependant, des HPV à bas risque retrouvés dans ce syndrome (HPV-6 et HPV-11) peuvent engendrer des dysplasies sévères et des carcinomes (39).

La biopsie est ainsi indispensable pour évaluer le potentiel d'évolution maligne de toute lésion orale dans ce syndrome.

CONCLUSION

Le but de ce travail a été de réaliser une synthèse des connaissances actuelles sur les lésions papillomateuses induites par les HPV au niveau de la cavité buccale.

La plupart des lésions papillomateuses retrouvées au niveau de la cavité buccale sont ainsi qualifiées de lésions bénignes sans risque réel de transformation maligne. Peu d'entre elles présentent un réel risque et sont donc à reconnaître et à prendre en charge le plus rapidement possible.

Cependant, la littérature a démontré que face à la recrudescence des infections à HPV, un risque non négligeable d'infections par des virus à haut risque pouvait se produire, même pour des lésions considérées comme bénignes. La biopsie ou biopsie-exérèse reste alors l'examen indispensable pour établir à la fois le diagnostic positif mais aussi pour déterminer la présence et les types de HPV présents dans les lésions.

Des nuances sont à apporter notamment sur le fait que la présence d'autres co-facteurs tels que le tabac, l'alcool, l'hygiène, le statut sérologique du patient, l'état de l'immunité... seraient possiblement nécessaires pour initier une transformation maligne, et que la présence seule d'un HPV oncogène ne signifierait pas un développement en cancer à 100%.

La prévention de ces infections prend une place très importante dans notre spécialité en raison de l'augmentation de l'incidence des cancers HPV induits au niveau de la cavité buccale, et des lacunes concernant les modalités des infections à HPV.

Des facteurs praticiens-dépendants comme la méconnaissance des lésions et de leurs symptômes, et des modalités de transmission des infections à HPV sont à l'origine de certains retards dans le diagnostic et la prise en charge de ces lésions papillomateuses. Ce retard peut alors être préjudiciable pour le patient lorsque l'on se retrouve face à certaines lésions présentant un potentiel de transformation maligne non négligeable.

La part de la prévention de l'infection par les Papillomavirus Humains se doit d'être un nouvel enjeu de Santé Publique. La question de la vaccination doit rester plus que jamais en débat compte tenu de la malignité de certains HPV au niveau de la cavité buccale.

le 22 septembre 2016
Vu la Directrice de Thèse
E. Vigarinos

Vu, le Président
du Jury
le 22/09/16

ANNEXES

PROPOSITION POUR LESIONS BUCCALES INSEREES DE L'UOCT

Institut Universitaire du Cancer
de Toulouse - Oncopole
1 Avenue Irène Joliot Curie
31059 TOULOUSE Cedex 9

Professeur P.BROUSSET - Chef de Département
Professeur E.URO COSTE - Coordonnatrice adjointe
Docteur P.ROCHAIX - Coordonnateur adjoint



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

Accueil renseignements : (05.31.1) 56 574 ou 56 575
Secrétariat médical (rendu de résultat) : 56 550
Télécopie : 56 594

DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES

IDENTIFICATION PATIENT

NOM :
Prénom : Né(e) le :
NOM J.F :
NIP :

N° ANALYSE

CODE U.A.

Nature du prélèvement :

Date de prélèvement : __/__/__

Nombre de prélèvements envoyés : __ ☐ EXTEMPORANEE __☐ FRAIS __ ☐ FIXE __

Médecin préleveur : N° tél :

Heure de fixation : __ H __

Médecin prescripteur (obligatoire) :

Heure de dévascularisation : __ H __

Médecin lecteur :

Heure d'exérèse : __ H __

Renseignements cliniques : (écrire lisiblement SVP)

☐ URGENTTECHNIQUE UTILISEE : ☐ LATTE FROIDE ☐ PUNCH

ANAMNESE MEDICALE DE LA LESION :

- ☐ DECOUVERTE FORTUITE ☐ MOTIF DE CONSULTATION
- DATE APPARITION :
- EVOLUTION DANS LE TEMPS : ☐ AIGU ☐ CHRONIQUE → ☐ MODIFICATION ASPECT CLINIQUE DEPUIS ☐ PAS DE MODIFICATIONS
- SITES ATTEINTS HORS MUQUEUSE BUCCALE : ☐ OUI → lesquels ☐ NON
- ANTECEDENTS FAMILIAUX AU NIVEAU BUCCAL : ☐ OUI → ☐ NON
- TABAC : ☐ OUI, CONSOMMATION : ☐ NON
- ALCOOL : ☐ OUI, CONSOMMATION : ☐ NON
- SEXUALITE : ☐ NON PROTEGEE ☐ RAPPORTS ORO-GENITAUX ☐ PARTENAIRE FIXE ou ☐ NON
- PATHOLOGIES ASSOCIEES : ☐ HEPATITES ☐ INFECTION PAR LE VIH ☐ TUBERCULOSE ☐ SYPHILIS ☐ AUTRES

	HPV rencontrés	Potentiel de malignité	Potentiel de récurrence	Traitements
VERRUE VULGAIRE	HPV-2 HPV-4 HPV-57	Bénin	++++ (enfants par auto-inoculation)	Biopsie-exérèse pour lésions <1cm uniques
PAPILLOME BUCCAL	HPV-6 HPV-11 HPV-7	Bénin	Aucun si exérèse complète	Laser CO2 Bistouri électrique
CONDYLOME ACUMINE	HPV-6 HPV-11 HPV-7 HPV-2 HPV-16	Bénin Possible si HPV-16	++++	Cryothérapie

Tableau récapitulatif de la prise en charge des lésions papillomateuses exophytiques liées aux HPV

	HPV rencontrés	Potentiel de malignité	Potentiel de récurrence	Traitements
HYPERPLASIE EPITHELIALE FOCAL (Heck)	HPV-13 HPV-32 HPV-6 HPV-18	Bénin	+	Aucun face à un enfant/adolescent Laser CO2 – cryothérapie si gêne ou doléances esthétiques Sérologie HIV si adulte
CONDYLOME PLAN	HPV-16 HPV-18 HPV-31 HPV-33 HPV-51	Possible	Potentiellement élevé	Protocoles non établis Chirurgie d'exérèse ? Faire sérologie HIV si statut non connu
PAPULOSE BOWENOIDE	HPV-16 HPV-18	Bénin mais malignité n'est pas à exclure	Possible à long terme	Biopsie-exérèse Laser CO2 Cryothérapie
PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE	HPV-6 HPV-11 HPV-16	Rare mais possible	++++	Cidofovir Laser CO2
CARCINOME VERRUQUEUX	HPV-16 HPV-18 HPV-6 HPV-11	Malin +++	++++	Exérèse large Radiothérapie Chimiothérapie
LEUCOPLASIE VERRUQUEUSE PROLIFERATIVE	?	Malin +++	++++	Biopsie-exérèse pour petites lésions Laser CO2 Chimiothérapie Antitviraux
SYNDROME DE WHIM	HPV-6 HPV-11 ?	Peu renseigné mais risque augmenté	?	Lésions souvent réfractaires aux traitements Place importante de la prévention, vaccination Gardasil ?

Tableau récapitulatif de la prise en charge des lésions papillomateuses endophytiques liées aux HPV

LISTE DES ABREVIATIONS

BR : virus à Bas Risque (Low Risk)

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia

HIS : Hybridation In Situ

HPV : Human Papilloma Virus (Papillomavirus humains)

HPV-BR : Papillomavirus humains à Bas Risque

HR : virus à Haut Risque (High Risk)

Ig : Immunoglobuline

OIN : Oral Intraepithelial Neoplasia

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIN : Vulvar Intraepithelial Neoplasia

BIBLIOGRAPHIE

1. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 janv 2010;13(1):5-19.
2. Radoï L. Epidémiologie des cancers de la cavité buccale. *Inf Dent*. mai 2016;98(21/22):22-8.
3. Les cancers en France, les données. INCa. janv 2014;
4. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho C-H, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010;2:15.
5. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. mai 2010;401(1):70-9.
6. Beby-Defaux A, Dufour X, Agius G. Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS). *Rev Francoph Lab*. juill 2011;2011(434):65-75.
7. Papillomavirus [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: http://www.afd-id.org/~fdp_viro/content.php?page=papillomavirus
8. Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *J Am Dent Assoc*. août 2011;142(8):905-14.
9. Costes V. Carcinomes oropharyngés HPV induits. *Oncologie*. mai 2015;17(5-6):250-5.
10. Gupta S, Gupta S. Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature. *Indian J Dent*. 2015;6(2):91-8.
11. Kumaraswamy K, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: An update. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):120.
12. Chen Z, de Freitas L, Burk R. Evolution and Classification of Oncogenic Human Papillomavirus Types and Variants Associated with Cervical Cancer. In: Keppler D, Lin AW, éditeurs. *Cervical Cancer* [Internet]. Springer New York; 2015 [cité 27 août 2016]. p. 3-26. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2013-6_1
13. Badoual C, Tartour E, Roussel H, Bats AS, Pavie J, Pernet S, et al. Impact de l'HPV (Human Papilloma Virus) dans les carcinomes autres que gynécologiques. *Rev Médecine Interne*. août 2015;36(8):540-7.
14. Bharti A, Chotaliya K, Marfatia Y. An update on oral human papillomavirus infection. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2013;34(2):77.
15. Carneiro TE, Marinho SA, Verli FD, Mesquita ATM, Lima NL, Miranda JL. Oral squamous papilloma: clinical, histologic and immunohistochemical analyses. *J Oral Sci*. 2009;51(3):367-72.
16. Dufour X, Beby-Defaux A, Agius G, Lacau St Guily J. HPV et cancer ORL. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. févr 2012;129(1):32-8.

17. Broglie MA, Stöckli SJ. Rôle du papillomavirus humain dans le cancer de l'oropharynx. In: Forum Med Suisse. 2012. p. 15–7.
18. Jaju PP, Suvarna PV, Desai RS. Squamous Papilloma: Case Report and Review of Literature. Int J Oral Sci. déc 2010;2(4):222-5.
19. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral Human Papillomavirus in Healthy Individuals: A Systematic Review of the Literature: Sex Transm Dis. janv 2010;1.
20. Dahlstrom KR, Bell D, Hanby D, Li G, Wang L-E, Wei Q, et al. Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor {HPV} status, patient smoking status, and sexual behavior. Oral Oncol. 2015;51(9):832-8.
21. Moore KA, Mehta V. The Growing Epidemic of HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Clinical Review for Primary Care Providers. J Am Board Fam Med. 1 juill 2015;28(4):498-503.
22. KUFFER R, LOMBARDI T, HUSSON-BUI C, COURRIER B, SAMSON J. La muqueuse buccale : de la clinique au traitement. MED'COM. 2009.
23. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=node>
24. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=papule>
25. Bila T, Wendling G, Schwartzbrod P-E. Pathologies buccales à papilloma virus humain en dehors d'une contamination sexuelle : à propos de 3 patients. Médecine Buccale Chir Buccale. juill 2014;20(3):193-201.
26. Prabhu S, Wilson D. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. Aust Dent J. mars 2013;58(1):2-10.
27. Mahroug L, Maja N, Allaoui M, Oukabli M, Boui M, El Khatib K. Le condylome acuminé isolé de la cavité buccale : à propos d'un cas clinique. Médecine Buccale Chir Buccale. oct 2015;21(4):257-60.
28. Parent D. Bouche et infections virales. Presse Médicale. février 2016;45(2):196-214.
29. Le Fourn E, Lecerf P, Beby-Defaux A, Dubois D, Kerdraon R, Baccar N. Hyperplasie épithéliale focale. Ann Dermatol Vénéréologie. déc 2009;136(12):938-40.
30. Rezende NPM de, Fernandes KS, Martins F, Gallottini MHC, Ortega KL. Pathology Quiz Case 3. Diagnosis : viral flat condyloma. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 juin 2013;139(6):655-655.
31. d'Elbée J-M, Fricain J-C. Carcinome verruqueux buccal traité par méthotrexate. Médecine Buccale Chir Buccale. janv 2014;20(1):21-5.
32. El Ghelbazouri N, Afifi Y, Benameur H, Bella A, Elhallaoui Y, Kettani F, et al. Carcinome verruqueux buccal et infection à papillomavirus. Ann Dermatol Vénéréologie. août 2007;134(8-9):659-62.
33. Ottavioli A, Campana F, Catherine J-H, Massereau E, Del Grande J, Ordioni U. Leucoplasie verruqueuse proliférative : trois observations et revue de la littérature. Ann Dermatol

Vénéréologie [Internet]. janv 2016 [cité 11 mars 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963815012727>

34. Kupetsky E, Charles C, Mones J. High-grade squamous intraepithelial lesion of the oral commissure (bowenoid papulosis). A case and review. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 31 oct 2015 [cité 4 mai 2016];5(4). Disponible sur: <http://www.derm101.com/dpc/october-2015-volume-5-no.4/high-grade-squamous-intraepithelial-lesion-of-the-oral-commissure-bowenoid-papulosis.a-case-and-review/>
35. Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV). *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2012;139(11):A144-9.
36. Saumet L, Damay A, Jeziorski E, Cartier C, Rouleau C, Margueritte G, et al. Papillomatose laryngée sévère évoluant vers un carcinome bronchopulmonaire associé à HPV 11 chez une enfant de 15 ans : à propos d'un cas. *Arch Pédiatrie*. juill 2011;18(7):754-7.
37. Xue Q, Wang H, Wang J. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. sept 2010;29(9):1051-4.
38. Cipriani N, Blair E, Taxy J. WHIM syndrome and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:105-8.
39. Beaussant Cohen S, al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(71).
40. Vigarios E, De Bataille C, Boulanger M, Fricain J-C, Sibaud V. Variations physiologiques de la langue. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2015;142:583-92.
41. Frigerio M. Etude clinique, histopathologique et immunohistochimique de papillomes oraux [Thèse de Doctorat en Chirurgie-Dentaire]. Université de Genève; 2015.
42. Roncin L, De Monès E, Burrel S, Touzalin A, Deminière C, Siberchicot F, et al. Prévalence et génotypes des papillomavirus humains dans les tumeurs des voies aéro-digestives supérieures. *Lett Infect*. juillet-août 2011;26(4):146-58.
43. Hantz S, Alain S, Denis F. Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2010;13(1):20-32.
44. Venuti A, Paolini F. HPV detection methods in head and neck cancer. *Head Neck Pathol*. 6 (1):63-74.
45. Liu SZ, Zandberg DP, Schumaker LM, Papadimitriou JC, Cullen KJ. Correlation of p16 expression and {HPV} type with survival in oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol*. 2015;51(9):862-9.
46. Bussu F, Sali M, Gallus R, Petrone G, Zannoni GF, Autorino R, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Squamous Cell Carcinomas Arising From the Oropharynx: Detection of HPV DNA and p16 Immunohistochemistry as Diagnostic and Prognostic Indicators—A Pilot Study. *Int J Radiat Oncol*. août 2014;89(5):1115-20.
47. Cattani P, Siddu A, D'Onghia S, Marchetti S, Santangelo R, Vellone VG, et al. RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus. *J Clin Microbiol*. juill 2009;47(7):2136-41.

48. Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: The FASE study. *Int J Cancer*. août 2011;129(3):691-701.
49. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, Jones TM, Ma X-J, Wang H, et al. Validation of a novel diagnostic standard in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2 avr 2013;108(6):1332-9.
50. Anderson KS, Dahlstrom KR, Cheng JN, Alam R, Li G, Wei Q, et al. HPV16 antibodies as risk factors for oropharyngeal cancer and their association with tumor HPV and smoking status. *Oral Oncol*. juill 2015;51(7):662-7.
51. Anderson KS, Gerber JE, D'Souza G, Pai SI, Cheng JN, Alam R, et al. Biologic predictors of serologic responses to HPV in oropharyngeal cancer: The HOTSPOT study. *Oral Oncol*. août 2015;51(8):751-8.
52. Lacau St Guily J, Clavel C, Agius G. Papillomavirus et tumeurs des voies aérodigestives supérieures (hors papillomatose juvénile). *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 janv 2010;13(1):62-9.
53. Inpes - Catalogue - Prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus - Avril 2014 - Repères pour votre pratique [Internet]. [cité 14 août 2016]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1136>
54. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mars 2010;38(3):199-204.
55. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2003;157(3):218-26.
56. D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, Seaberg EC, Weber K, Minkoff HL, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer*. juillet 2007;121(1):143-50.
57. HCSP. Avis du 19 février 2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 14 août 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
58. LOMBARDI T, SAMSON J. La biopsie en chirurgie buccale. *Inf Dent*. mai 2016;98(21/22):38-46.
59. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 16 juill 2016]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=biopsie>
60. CARBALLO A. Diagnostic et traitement d'un papillome gingival : à propos d'un cas clinique. Université de Nantes; 2014.
61. Bankova-Freche S, Freche C. Le laser en ORL. *E-Mém Académie Natl Chir* [Internet]. 2011;10(2). Disponible sur: www.academie-chirurgie.fr
62. Stroumza J-M. Apport des lasers en odontologie. *Actual Odonto Stomatol*. 2015;(272):2-14.
63. Kuhn J. Les indications des lasers en médecine dentaire. Nancy; 2010.

64. Baeder FM, Santos MTBR, Pelino JEP, Duarte DA, Genovese WJ. High-Power Diode Laser Versus Electrocautery Surgery on Human Papillomavirus Lesion Treatment: J Craniofac Surg. mai 2012;23(3):702-5.
65. Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, Kakade A, et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases. Oral Oncol. janv 2009;45(1):47-51.
66. Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld DHF, van den Vijfeijken S, van der Waal I. Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate. Br J Oral Maxillofac Surg. sept 2012;50(6):513-8.
67. Fricain PJ. Les lésions blanches de la muqueuse buccale et autres lésions à potentiel malin. [cité 1 sept 2016]; Disponible sur: http://www.dental-tribune.com/printarchive/download/document/32879/file/fac81c8cb512950add17abc26d643677_10-12.pdf
68. Alan H, Agacayak S, Kavak G, Ozcan A. Verrucous carcinoma and squamous cell papilloma of the oral cavity: Report of two cases and review of literature. Eur J Dent. 2015;9(3):453-6.
69. Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia – an update. J Oral Pathol Med. juillet 2013;42(6):435-42.
70. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 1 sept 2016]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=papulose+bowenoide+>
71. Palm MD, Tying SK, Rady PL, Tharp MD. Human papillomavirus typing of verrucae in a patient with WHIM syndrome. Arch Dermatol. août 2010;146(8):931-2.

APPROCHE CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DES LÉSIONS PAPILOMATEUSES DE LA CAVITÉ BUCCALE

L'augmentation de l'incidence des cancers oropharyngés HPV induits depuis quelques années nécessite une vigilance dans la pratique de tout Chirurgien-Dentiste.

Il est important de savoir reconnaître les différentes lésions papillomateuses buccales induites par ces virus afin de pouvoir adopter une prise en charge adéquate selon leur potentiel de malignité et de récurrence, mais aussi en fonction des types de HPV retrouvés suite à la biopsie et à l'examen anatomopathologique. La part de la prévention reste capitale dans cette prise en charge lorsque l'on connaît le potentiel de contagion de ces virus.

Les stratégies de vaccination se doivent de rester en débat notamment par rapport à la mise en place d'une vaccination universelle (femmes et hommes).

TITRE EN ANGLAIS : Clinical and anatomopathological approach of oral papillomatous lesions

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : Papillomavirus humains, cavité buccale, lésions papillomateuses, PCR, Hybridation in situ, immunohistochimie, biopsie, prévention, vaccination, malignité, récurrence

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle VIGARIOS