



Thèse

2014

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Kératose de la crête alvéolaire étude clinico-pathologique rétrospective

Bellato, Lorenzo

How to cite

BELLATO, Lorenzo. Kératose de la crête alvéolaire étude clinico-pathologique rétrospective. Doctoral Thesis, 2014. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:47383

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:47383>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:47383](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:47383)

Section de Médecine Dentaire
Division de Stomatologie,
Chirurgie orale et Radiologie dento-maxillo-
faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Tommaso Lombardi

Kératose de la crête alvéolaire – étude clinico-pathologique rétrospective

Thèse
Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine dentaire
par

Lorenzo BELLATO

de

Padova
(*Italie*)

Thèse n°730

Genève

2014

Résumé

La kératose de la crête alvéolaire (Alveolar Ridge Keratosis, ARK) est une lésion bénigne considérée comme une entité clinico-pathologique distincte, caractérisée par une plaque hyperkératosique qui apparaît sur la crête alvéolaire édentée ou sur le trigone rétro-molaire, provoquée par un traumatisme chronique de friction lors de la mastication.

Le but de cette étude rétrospective est de présenter les caractéristiques cliniques et pathologiques d'une série consécutive de 23 cas d'ARK.

Vingt-trois biopsies d'ARK ont été sélectionnées et les caractéristiques pathologiques analysées sont les suivantes : kératose, acanthose, architecture de surface et inflammation.

En outre, les autres facteurs analysés étaient le sexe, l'âge, la localisation anatomique et la consommation de tabac et d'alcool.

Les 23 biopsies concernaient 16 hommes et 7 femmes âgés de 17 à 88 ans (âge moyen 55,05). Treize patients étaient fumeurs, parmi lesquels 4 également consommateurs d'alcool. Tous présentaient seulement des lésions unilatérales. La lésion intéressait dans 19 cas le trigone rétro-molaire et dans 4 la crête alvéolaire édentée.

L'analyse histologique des lésions montraient une hyperkératose orthokératosique de modérée à sévère. L'inflammation était rare ou absente. La présence de pigments de mélanine libre ou repris par des macrophages situés au niveau du chorion superficiel, a été observée dans 4 cas. Aucun cas ne présentait d'altérations histologiques de dysplasie, ni de prolifération tumorale.

Ces résultats révèlent que l'ARK est une lésion bénigne. Toutefois, la forte prévalence de fumeurs parmi les patients suggère que certaines lésions potentiellement malignes, comme la kératose tabagique ("leucoplasie associée au tabac"), pourrait ressembler cliniquement à l'ARK et conduire à un faux diagnostic. Il est donc important, chez les patients tabagiques, de pratiquer une biopsie afin de confirmer le diagnostic et exclure une lésion dysplasique ou tumorale.

Table des matières

Résumé	4
Introduction	5
Matériel et Méthodes	10
Résultats	10
Discussion	12
Références	15
Article original	25

Introduction

La bouche ou la cavité buccale est divisée en deux parties - la cavité buccale proprement dite et le vestibule. Ce dernier est limité en avant par les lèvres et l'orifice buccal, en dehors par les joues, en arrière par le bord antérieur des deux branches montantes mandibulaires, et en haut et en bas par le sillon vestibulaire. La cavité buccale est séparée du vestibule par l'alvéole et par les dents et gencives. En haut et en avant, elle est limitée par le palais dur, en haut et en arrière par le palais mou, en bas par le plancher buccal. Lorsque la bouche est fermée, la langue remplit en totalité la cavité buccale [1,2].

La cavité buccale est tapissée par la muqueuse buccale dans laquelle on distingue trois principaux types: la muqueuse bordante (ex. palais mou, face ventrale de la langue, plancher buccal, muqueuse alvéolaire, vestibule et le versant muqueux des lèvres et des joues), la muqueuse masticatrice (ex. palais dur et gencive) et la muqueuse spécialisée (ex. surface dorsale de la langue). La muqueuse bordante revêt la plus large portion de la cavité buccale (65%) suivi par la muqueuse masticatrice (25%) et par la muqueuse spécialisée (15%). Ce revêtement muqueux présente différentes fonctions, telles que 1- fonction de protection, soit contre les forces mécaniques soit contre les micro-organismes. La fonction de protection immunitaire permanente et de sécrétion sont assurées par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) et par les sécrétions salivaires constituées d'immunoglobulines (IgA, IgG et IgM) et de facteurs bactériostatiques (lysozyme lactoferrine). 2- fonction sensorielle représentée par les nocicepteurs, les thermorécepteurs, les mécanorécepteurs et les récepteurs gustatifs [1,3].

Histologiquement, la muqueuse buccale est constituée d'un épithélium malpighien (kératinisé ou non kératinisé) et d'un chorion ou lamina propria qui ressemblent respectivement à l'épiderme et au derme cutané mais en diffère par l'absence d'annexes (glandes sudoripares, glandes sébacées, follicules pileux). Elle a dans l'ensemble une couleur rose. Une couche de kératine, toutefois, peut donner à la muqueuse une apparence plus claire comme par exemple, la muqueuse gingivale adhérente, le palais dur, la papille filiforme [1,3].

L'épithélium malpighien kératinisé comporte plusieurs couches de cellules: 1- la couche basale (*stratum germinatum*), qui repose sur la membrane basale et est le siège de nombreuses mitoses; 2- la couche épineuse (*stratum spinosum*), composée de cellules polygonales ou arrondies contenant des desmosomes intercellulaires; 3- la couche granuleuse (le *stratum*

granulosum), formée de cellules aplaties contenant dans leur cytoplasme de granulations kératohyalines; 4- la couche kératinisée (*stratum corneum*) du type orthokératinisé (sans présence de noyaux) ou parakératinisé (avec persistance de quelques noyaux résiduels pycnotiques, ou d'espaces clairs) (Figure 1). Les cellules non kératinocytaires qui possèdent un halo clair périnucléaire (mélanocytes, cellules de Langerhans, cellules de Merkel) sont aussi observées dans l'épithélium [1,3].

Bien que les couches basales et épineuses (ou parabasales) de l'épithélium non kératinisé ressemblent à celles de l'épithélium malpighien kératinisé, ses cellules sont légèrement plus grandes et présentent des ponts intercellulaires moins visibles. En outre, au-dessus de la couche épineuse, on note encore deux zones arbitrairement divisées: une couche intermédiaire (*stratum intermedium*), des cellules qui tendent à s'aplatir et une couche superficielle (*stratum superficiale*) de cellules aplaties dont les noyaux persistent dans les cellules jusqu'à la surface de l'épithélium. Il n'existe pas de couche granuleuse dans la zone superficielle (Figure 1) [1,3].

Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif et a pour fonction de supporter l'épithélium, de nourrir et de protéger la muqueuse buccale. Il est divisé en deux zones: 1 - Superficielle (papilles associées aux crêtes épithéliales) dont les fibres collagènes sont minces; 2 - Profonde avec des fibres collagènes groupées en faisceaux épais et présence de substance fondamentale amorphe. Le chorion contient encore des fibroblastes, des vaisseaux, des nerfs et des cellules (lymphocytes, plasmocytes, monocytes, macrophages) qui participent aux défenses immunitaires (Figure 1) [1,3].

L'épaississement de l'épithélium entraîne un blanchissement de la muqueuse. Fréquemment, cette couleur est en rapport avec une kératose superficielle de type ortho ou parakératosique.

Dans le domaine des lésions blanches kératosiques, on trouve les kératoses réactionnelles exogènes, comme par exemple, la kératose tabagique (leucoplasie), la kératose de friction, la kératose actinique, la kératose de la crête alvéolaire (Alveolar Ridge Keratosis, ARK) et les kératoses d'origine infectieuse, comme la candidose chronique, le papillome ou les condylomes, entre autres [2]. Cependant, d'autres altérations, même si moins fréquentes, peuvent causer le blanchissement de la muqueuse buccale, telles que l'œdème d'épithélium, l'acanthose ou l'épaississement de la couche épineuse de l'épithélium, la fibreuse du tissu conjonctif avec diminution de vaisseaux sanguins. Parmi les lésions blanches non ou peu

kératosiques, il existe le “morsicatio buccarum” ou mordillement répété des joues, le leucoédème, l’hamartome spongieux muqueux, la “linea alba”, le pemphigus ou le pemphigoïde cicatriciel [2,4,5].

Certaines lésions kératosiques buccales sont considérées comme des lésions susceptibles d’évoluer en carcinome épidermoïde. Selon la classification clinique élaborée par l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on distingue les **lésions précancéreuses** et les **conditions précancéreuses** [6]. Par définition, la lésion précancéreuse présente "un tissu morphologiquement modifié dans lequel le cancer peut se produire de façon plus probable que dans un autre aspect normal". Parmi ces altérations, on compte la leucoplasie orale, l’érythroplasie et la kératose du palais du fumeur à l’envers (ang. reverse smoking). Différemment de la lésion précancéreuse, la condition précancéreuse est définie comme "un état généralisé associé à un risque significatif de cancer". Les principaux exemples de condition précancéreuse sont la fibrose sous-muqueuse orale, la kératose actinique, le lichen plan et le lupus érythémateux discoïde. (Tableau 1) [6-8].

En 2002, Küffer and Lombardi ont suggéré le démembrement des lésions précancéreuses en **lésions à risque** quand l’histologie ne montrait pas de dysplasie (ex. kératose tabagique simple) et **lésions précurseurs du carcinome épidermoïde** quand les lésions présentaient une dysplasie épithéliale (ex. kératose tabagique avec dysplasie). Ces dernières étaient probablement déjà engagées dans le processus de transformation maligne (Figure 2) [9].

En 2005, la terminologie, la définition et la classification des lésions buccales qui possèdent une prédisposition à la transformation maligne ont été discutées lors d’un “workshop” de l’OMS [7]. Le terme de lésion “potentiellement maligne” a été préféré à lésion “pré-maligne” ou “lésion précancéreuse”. En outre, il a été recommandé d’abandonner la distinction entre lésions précancéreuses et conditions précancéreuses et d’utiliser le terme “troubles ou altérations potentiellement malins” [7,8].

Dans la littérature, il y a une certaine confusion en ce qui concerne l'utilisation appropriée du terme leucoplasie buccale. La plupart des chercheurs s'accordent à dire que le terme leucoplasie buccale ne serait utilisé que pour des lésions précancéreuses ou lésions potentiellement malignes. Malheureusement, les définitions proposées précédemment de la leucoplasie buccale ont fait l'objet d'une interprétation variable. Ces définitions comprennent "une tache blanche ou une plaque qui ne peut être caractérisée cliniquement ou

pathologiquement comme toute autre maladie". [10] et "une lésion à prédominance blanche de la muqueuse buccale qui ne peut être caractérisée comme toute autre lésion définissable" [11].

Cliniquement, on distingue la leucoplasie homogène de la leucoplasie non homogène. La leucoplasie homogène est plate, fine et uniforme. La leucoplasie non homogène est divisée en trois sous-types: verruqueuse, nodulaire et mouchetée mixte blanc et rouge qui conserve le caractère essentiellement blanc. La transformation maligne de la leucoplasie est généralement associée à la consommation de tabac (ex. fumeur de cigarettes, tabac à chiquer) [5,7,12].

Histologiquement, la leucoplasie buccale présente une hyperkératose avec ou sans acanthose, avec ou sans inflammation et dysplasie. Elle est considérée comme la lésion potentiellement maligne la plus répandue de la cavité buccale, dont 36% peut évoluer vers un carcinome épidermoïde. [13] Selon Holmstrup et al. [14], 236 patients atteints d'une leucoplasie non homogène ont montré sept fois plus de risque de transformation maligne. En outre, une forme particulière de leucoplasie appelée leucoplasie verruqueuse proliférante (PVL), qui apparaît histologiquement bénigne ou légèrement atypique, présente 70% à 100% de risque de transformation carcinomateuse [15,16,17].

Selon Kuffer et al. [2], la leucoplasie n'est qu'un signe clinique commun à de nombreuses affections qui diffèrent par leur étiologie et leur symptomatologie. Au lieu donc d'utiliser le terme leucoplasie, il faudrait acquérir une meilleure connaissance de ces lésions pour les classer de façon plus précise comme des kératoses réactionnelles exogènes (kératose tabagique, kératose de la chique de tabac ou chique de bétel, kératose de friction, kératose actinique), des kératoses d'origine infectieuse (tuberculose verruqueuse, candidose chronique), des kératoses symptomatiques d'affections dermatologiques acquises (lichen plan, lupus érythémateux chronique) etc.

Dans la classification de l'OMS de 2005 [7], cinq grades histologiques sont reconnus comme des dysplasies épithéliales :

- 1 - hyperplasie squameuse: altérations dans la couche épineuse (acanthose) et/ou dans la couche basale (hyperplasie des cellules basales), sans atypies cellulaires;
- 2 - dysplasie légère: altérations limitées au tiers inférieur de la hauteur épithéliale;
- 3 - dysplasie moyenne: altérations atteignant le tiers moyen de la hauteur épithéliale;

4 - dysplasie sévère: altérations de l'architecture épithéliale avec présence d'atypie cellulaire sur plus de la moitié et jusqu'à la quasi-totalité de la hauteur épithéliale;

5 - carcinome in situ (CIS) : altérations de l'architecture épithéliale avec importantes atypies cellulaires occupant la totalité de l'épaisseur de l'épithélium.

Dans le domaine de la gynécologie, ce concept de dysplasie épithéliale a été abandonné et remplacé par celui de néoplasie intra-épithéliale (ex. néoplasies intra-épithéliales cervicales ou CNI, néoplasie intra-épithéliale de la vulve ou VIN) sur lequel a été calqué celui d'OIN (oral intraepithelial neoplasia) pour la muqueuse buccale. Cette classification est divisée en 3 grades, à savoir OIN1, OIN2, OIN3 correspondant à la dysplasie légère, moyenne et sévère/CIS, respectivement (Tableau 2). Cependant, la tendance actuelle, est de réduire à deux les grades d'OIN: 1- OIN de bas grade, qui englobe l'OIN1 ou la dysplasie légère ; 2- OIN de haut grade, qui équivaut à l'OIN2, l'OIN3 et les CIS. [2,9,18] Il existe encore d'autres systèmes de classification pour grader la dysplasie épithéliale – "squamous intraepithelial neoplasia (SIN)" et "squamous intraepithelial lesions" [8,18].

Cliniquement, l'OIN comporte trois types fondamentaux et des aspects intermédiaires (Figures 3 et Tableau 2) [2,9]:

1 - Aspect de "mosaïque": caractérisé par une plaque érythémateuse associée à des points blancs de taille assez régulière, parfois confluent. Cet aspect est le plus caractéristique;

2 - Aspect de kératose irrégulière inflammatoire: aspect très fréquent présentant des plaques kératosiques de taille, de forme et d'épaisseur irrégulières, associées à un érythème plus ou moins marqué. Cet aspect peut correspondre à celui de l'érythroleucoplasie;

3 - Aspect d'érythème persistant: aspect plus rare, caractérisé par une plaque érythémateuse bien limitée qui peut correspondre à l'érythroplasie;

4 - Faux aspect de muqueuse normale ou à risque: apparaît fréquemment autour des lésions précédentes et des carcinomes.

La kératose de friction apparaît en région de trauma mécanique causé par :

a - force excessive pendant le brossage des dents

b - frottement constant de la langue contre les dents ou de la joue entre les dents

c - morsure sur les tissus buccaux le long du plan occlusal (linea alba) [19,20]

d - frottement des dents de sagesse contre la joue

e - frottement en permanence d'un objet externe (capuchon du stylo, instrument de musique);

f - prothèse mal ajustée ou impact alimentaire en crête alvéolaire édentée et en région rétromolaire [21,22].

Parmi les lésions blanches kératosiques réactionnelles exogènes, on trouve l'Alveolar Ridge Keratosis (ARK).

L'ARK est une lésion considérée comme une entité clinico-pathologique distincte bénigne [21,23], aussi dénommée par certains auteurs comme kératose bénigne de la crête alvéolaire (Benign Alveolar Ridge Keratosis, BARK) [22,24]. Malgré son origine traumatique, l'ARK n'est pas incluse dans le groupe de kératose de friction. Neville et al. [23], ont placé l'ARK dans la catégorie de kératose de friction et ont suggéré que ces lésions ne devraient pas être incluses dans le groupe des "lésions précancéreuses".

Cliniquement, l'ARK se présente sous forme d'une plaque localisée sur la crête alvéolaire édentée ou sur le trigone rétro-molaire suite à un traumatisme chronique de friction (par ex. pendant la mastication). Elle peut être comparée à une callosité de la peau ou peut ressembler à un lichen simplex chronique (LSC) cutané [24], lésion causée par la friction chronique d'une blessure.

Histologiquement, l'ARK montre une hyperkératose orthokératosique, une acanthose, une couche granuleuse cunéiforme, une surface ondulée ou légèrement verruqueuse. L'inflammation est légère ou absente. Malgré que l'ARK soit une entité bénigne, quelques lésions potentiellement malignes comme la leucoplasie idiopathique ou associée au tabac pourraient cliniquement avoir le même aspect [21,22].

Jusqu'à aujourd'hui, il y a peu de littérature sur le sujet ARK. Natarajan et al. [25] ont présenté 70 cas de ARK lors de la réunion de la "American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology" et ont décrit l'aspect histologique de cette lésion: hyperkératose, hypergranulose et l'absence d'inflammation et de dysplasie.

Bien que certaines lésions blanches aient un potentiel cancéreux, il est admis que les ARKs ne présentent aucun risque appréciable précancéreux. Natarajan et al. [25] n'ont pas trouvé de

transformation maligne sur les 70 cas d'ARK et l'analyse immunohistochimie de la protéine suppresseur de tumeur (p16) a été négative suggérant un comportement bénin de ces lésions. La p16 est utilisée comme un marqueur potentiel pour le diagnostic des dysplasies et des lésions prolifératives épidermoïdes. En 2008, Natarajan et Woo [22] ont confirmé ces résultats en analysant l'expression de la protéine p16 sur 10 cas d'ARK. Bien que l'ARK soit considéré une entité distincte et bénigne, nombreux cliniciens peuvent encore inclure l'ARK dans le groupe des leucoplasies buccales.

Dans cette étude, nous présentons les caractéristiques clinico-pathologiques d'une série consécutive de 23 cas de biopsies d'ARK.

Matériel et Méthodes

Les échantillons de biopsies d'ARK ont été sélectionnés des archives du Laboratoire de Pathologie Orale et Maxillo-faciale, Division de Stomatologie et Chirurgie Orale, Faculté de Médecine de Genève, Suisse.

Les 23 cas avaient une histoire clinique de leucoplasie ou de lésion blanche en plaque (kératose) sans érythème ou ulcération, localisée sur le trigone rétro-molaire ou sur la crête alvéolaire édentée. Pour chaque patient, le sexe, l'âge, la localisation anatomique, la consommation d'alcool et de tabac ont été analysés, ainsi que les caractéristiques pathologiques de la biopsie. Celles-ci comprenaient la kératose, l'acanthose, l'architecture de surface et la présence ou non d'une inflammation.

Résultats

Les 23 biopsies concernaient 16 hommes et 7 femmes (Tableau 3). L'âge moyen était de 55,05 ans (17-88 ans). Dix-neufs cas (82,6%) concernaient le trigone rétro-molaire (Figure 4) et 4 la crête alvéolaire édentée (17,4%). Dans tous les cas, les lésions étaient unilatérales. La consommation de tabac était présente chez 13 patients (56,5%), dont 4 (17%) consommaient aussi de l'alcool.

Pour un sujet, la consommation de tabac n'était pas connue (Tableau 3). Du point de vue histologique, 22 biopsies sur les 23 montraient une hyperkératose orthokératosique modérée à marquée avec une granulose cunéiforme (Figure 5A). Seul dans un cas la surface de l'épithélium était revêtue d'une hyperkératose parakératosique (Figure 5B). En outre, une acanthose variable avec des crêtes épithéliales anastomosées entre elles était observée. Aucune biopsie ne présentait d'altérations dysplasiques de l'épithélium, ou de prolifération tumorale. L'inflammation était légère ou absente. Dans 4 cas des dépôts de pigment mélanique ont été observés libres ou au sein de mélanophages dans le chorion superficiel (Figure 5C).

Discussion

L'ARK est une lésion traumatique bénigne qui a été souvent classée dans la catégorie de la leucoplasie [21-24]. Woo et Natarajan ont proposé le terme BARK pour souligner la nature complètement bénigne d'ARK [24]. Chi et al. ont trouvé des altérations dysplasiques sur 10 des 477 cas de leucoplasie orale imitant l'ARK [21].

En 2005, la définition de leucoplasie a été discutée au Workshop "Cancer buccal et les lésions précancéreuses" coordonné par l'OMS [7]. Pour ce groupe de l'OMS, la leucoplasie pourrait être décrite comme une plaque blanche au risque de transformation incertain, après avoir exclu d'autres maladies ou désordres connus qui n'auraient pas un risque augmenté d'évoluer en cancer. En outre, son étiologie pourrait être liée soit au tabac, soit à la consommation de la noix d'arec (improprement appelée noix de bétel) ou pourrait être idiopathique. La leucoplasie peut présenter un certain degré de dysplasie et progresser vers un carcinome verruqueux ou épidermoïde. Des études ont montré une fréquence allant de 0.13 à 17.5 % de transformation maligne de leucoplasie orale [12].

Plusieurs auteurs estiment que la leucoplasie buccale ne pourrait être attribuée qu'à des lésions présentant un vrai potentiel malin. D'autres auteurs, toutefois, estiment qu'au lieu d'utiliser le terme leucoplasie, il faut acquérir une connaissance plus précise de ces lésions. Par exemple, pour le groupe de kératoses idiopathiques qui semble à première vue être la définition de la leucoplasie idiopathique donnée par OMS, il peut s'agir simplement d'un cas dont la cause est encore inconnue. Il y a quelques années, par exemple, les kératoses gingivales de la sanguinarine étaient de cause inconnue, et donc considérées comme idiopathiques [2].

Dans notre étude, la majorité des lésions d'ARK ont montré une hyperkératose orthokératosique, une hypergranulose cunéiforme et une acanthose, sans altérations dysplasiques. Dans tous les cas, l'inflammation était absente ou légère. Ceci confirme que l'ARK résultant d'un traumatisme devrait être considérée comme une entité distincte et par conséquent être exclue des études épidémiologiques sur la leucoplasie. Selon Chi et al. [21], les régions postérieures de la cavité buccale (en particulier le trigone retro molaire) sont le sujet d'un trauma mécanique pendant la mastication, la formation du bol alimentaire et de la déglutition.

Néanmoins, d'autres lésions peuvent ressembler cliniquement à l'ARK principalement en présence de tabagisme [21]. Dans les cas présents une forte prévalence de fumeurs (56,5% des cas, voir Tableau 1) a été trouvée, suggérant que l'ARK et le tabac associés à une leucoplasie (kératose tabagique) pourrait montrer les mêmes caractéristiques cliniques (et probablement les mêmes caractéristiques histologiques). En outre, 4 des 13 cas qui avaient une addiction au tabac consommaient également de l'alcool. Natarajan et Woo [22] ont observé aussi une grande prévalence de fumeurs et de consommateurs d'alcool dans les cas d'ARK bénins : 13 des 27 patients étaient fumeurs tandis que 6 consommaient de l'alcool. De plus, une étude qui utilisait des cas d'ARK comme contrôles a montré que 17% et 20% des échantillons étaient respectivement HPV (Human Papilloma Virus) et p16^{INK4a} positifs [26]. Récemment, un article a rapporté une série de 14 cas de kératose de friction ayant des caractéristiques similaires à celles de la kératose de la crête alvéolaire édentée, mais exclusivement localisées sur la gencive attachée vestibulaire [27]. Dans cette série de cas, un seul patient avait des antécédents de tabagisme (pipe) et bien qu'il ait arrêté de fumer 10 ans auparavant, on constate l'apparition de la lésion. A l'anamnèse un traumatisme continu était décrit sur la gencive et aucun des 14 patients ne consommaient d'alcool.

Dans certains cas, l'usage du tabac peut induire une pigmentation de la muqueuse orale (mélanoze tabagique) dans laquelle la mélanine peut être localisée soit dans la couche basale de l'épithélium, soit trouvée libre dans le chorion superficiel (Figure 4B, Figure 5C) ou encore dans les macrophages [28]. Dans notre étude, 4 des 13 biopsies de fumeurs ont montré la présence de dépôts de mélanine dans le chorion superficiel et/ou dans des mélanophages. Il est connu que l'augmentation de mélanine chez les fumeurs est liée à la stimulation des mélanocytes et que le degré de pigmentation est en rapport avec le degré de tabagisme [19,28].

La consommation de tabac est fortement associée au carcinome épidermoïde et les gros fumeurs présentent 7 fois plus de risque d'avoir un cancer que les non-fumeurs. Son association avec la consommation d'alcool est responsable d'une plus grande proportion des cancers de la bouche [23,29,30].

Il est connu que différents facteurs de risque peuvent augmenter le taux de mutations d'un certain nombre de gènes qui régulent la signalisation cellulaire, la croissance, la survie, la motilité, l'angiogenèse et le contrôle du cycle cellulaire. Bien que le tabac (fumeur de tabac ou tabac sans fumée) et l'alcool soient des facteurs de risque particulièrement importants, la

consommation du bétel, l'exposition au soleil, les radiations ionisantes, le papillomavirus humains (HPV) et des autres infections sont aussi relevant. Le cycle cellulaire est perturbé particulièrement par la suractivité et la surexpression (amplification) des oncogènes qu'entraîne la prolifération des cellules [30,31]. La mutation d'une centaine de gènes a été démontrée par Roepman et al. [32].

Les mécanismes cellulaires de la mutation des gènes causés par la consommation du tabac combinée à l'alcool sont mal connus. Le tabac génère des substances cancérigènes telles que TSNAs, des nitrosamines spécifiques du tabac [N- α nitrosonornicotine, 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone] ainsi que des radicaux libres. L'alcool active les pro-carcinogènes présents dans le tabac à travers l'activation métabolique du système cytochrome P 450. Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes (oxydases à fonction mixte) impliqués dans le métabolisme des médicaments, des composés endogènes et des substances provenant de l'environnement et de l'alimentation chez l'homme. Les activités enzymatiques du CYP spécifiques sont influencées à la fois par l'éthanol et le tabagisme [33-36].

Le carcinome épidermoïde peut intéresser la région du trigone rétro-molaire (Figure 6) ou la crête alvéolaire édentée. A partir des 225 cas de carcinome épidermoïde étudiés, Kademani et al. [37] ont trouvé 27 cas (12,4%) présents sur le trigone rétro-molaire. Etant donné qu'un carcinome épidermoïde débutant peut apparaître sous forme d'une lésion blanche, il est possible que certaines lésions (inclus la leucoplasie) peuvent présenter le même aspect clinique que l'ARK.

En conclusion, l'ARK est une lésion bénigne réactionnelle, résultant d'un traumatisme, qui est dans certains cas difficile à distinguer d'une lésion induite par le tabac, en particulier lorsqu'elle est localisée sur la zone rétro-molaire. Il est donc possible qu'une leucoplasie associée au tabac (kératose tabagique) puisse être considéré comme une ARK (Figure 4B). Chez des patients avec ARK où il existe une consommation d'alcool et tabac il est important de pratiquer une biopsie afin de confirmer le diagnostic et exclure une lésion dysplasique ou tumorale. Nous sommes d'accord avec les auteurs qui considèrent l'ARK comme une lésion qui ne devrait pas être incluse dans des études épidémiologiques sur la leucoplasie.

Références

1. Nanci A: Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 6° ed. St Louis: Mosby; 2003:329-375.
2. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J: La muqueuse buccale, de la clinique au traitement. Paris: Editions Méd'ICOM; 2009:186-189 et 55-76.
3. Auriol MM et Le Charpentier Y: Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-007-M-10, 1998, 9 p.
4. Bhattacharyya I, Chehal HK: White lesions. Otolaryngol Clin North Am. 2011, 44:109-131.
5. Huber MA: White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. Clin Dermatol 2010, 28:262-268.
6. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal: World Health Organization: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa, 2° ed. Berlin: Springer; 1997.
7. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I: Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2007, 36:575-580.
8. van der Waal I: Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncol. 2009, 45:317-323.
9. Küffer R, Lombardi T: Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). Oral Oncol. 2002, 38:125-130.
10. Kramer IRH, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH: Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978, 46:518-539.
11. Axell T, Pindborg JJ, Smith ZZ: Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions. J Oral Pathol Med 1996, 25:49-54.
12. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N: Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. Int J Clin Oncol 2011, 16:5-14.
13. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA: Molecular genetics of premalignant oral lesions. Oral Dis 2007, 13:126-133.

14. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K: Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006, 42:461–474.
15. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C: Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996, 82:396-401.
16. Silverman S Jr, Gorsky M: Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, 84:154-157.
17. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J, Scully C: Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003, 32:379-382.
18. Izumo T: Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. *Int J Clin Oncol* 2011, 16:15-26.
19. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: *Oral and maxillofacial pathology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1995:228-229.
20. Woo SB, Lin D: Morsicatio mucosae oris—A chronic oral frictional keratosis, not a leukoplakia. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67:140-146.
21. Chi AC, Lambert PR 3rd, Pan Y, Li R, Vo DT, Edwards E, Gangarosa P, Neville BW: Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia?: A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions. *J Am Dent Assoc* 2007, 138:641-651.
22. Natarajan E, Woo SB: Benign alveolar ridge keratosis (oral lichen simplex chronicus): a distinct clinicopathologic entity. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:151-157.
23. Neville BW, Day TA: Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002, 52:195-215.
24. Woo SB, Natarajan E: Alveolar ridge keratosis. *J Am Dent Assoc* 2007, 138:1306-1307.
25. Natarajan E, Rheinwald J, Woo S: Alveolar ridge keratosis: a clinicopathologic entity (abstract). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endodon* 2004; 98:200.
26. Greer RO Jr, Meyers A, Said SM, Shroyer KR: Is p16INK4a protein expression in oral ST lesions a reliable precancerous marker? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008, 37:840-846.
27. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Adamo D, Siano M, Makary C, Cafiero C: Frictional keratoses on the facial attached gingival are rare clinical findings and do not belong to the category of leukoplakia. *J Oral Maxillofac Surg* 2011, 69:1367-1374.

28. Taybos G: Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci* 2003, 326:179-182.
29. Baykul T, Yilmaz HH, Aydin U, Aydin MA, Aksoy M, Yildirim D: Early diagnosis of oral cancer. *J Int Med Res* 2010, 38:737-749.
30. McCullough MJ, Prasad G, Farah CS: Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2010, 55(Suppl 1):61-65.
31. Scully C, Bagan J: Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009, 15:388-399.
32. Roepman R, Letteboer SJ, Arts HH, van Beersum SE, Lu X, Krieger E, Ferreira PA, Cremers FP: Interaction of nephrocystin-4 and RPGRIP1 is disrupted by nephronophthisis or Leber congenital amaurosis-associated mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005, 102:18520-18525
33. Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV, Hoffmann D: Formation and analysis of tobacco-specific N-nitrosamines. *Crit Rev Toxicol.* 1996, 26:121-137.
34. Hoffmann D, Hoffmann I: The changing cigarette, 1950–1995. *J Toxicol Environ Health* 1997, 50: 307–364.
35. Seitz HK, Cho CH: Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development *Methods Mol Biol.* 2009, 472:217-241.
36. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, Kouloulis V: Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol.* 2011, 3:2-12.
37. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L: Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg* 2005, 63:1599-1605.

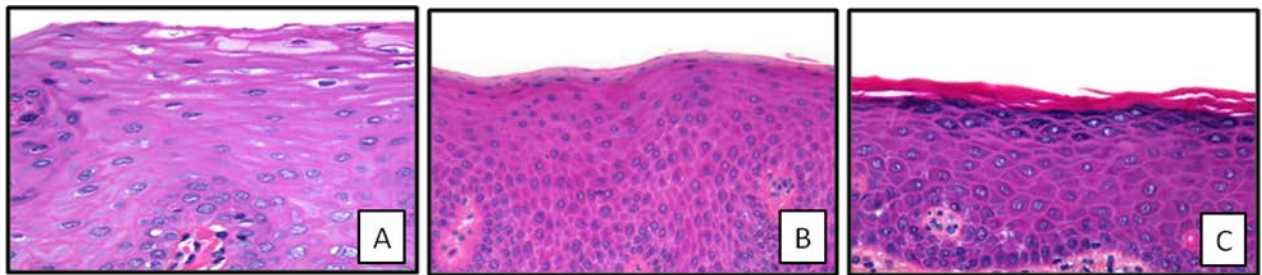


Figure 1 : Épithélium malpighien de type non kératinisé (A), parakératinisé (B) et orthokératinisé (C). La différence entre les trois types d'épithélium est basée sur la présence (C) ou l'absence de la couche granuleuse (A, B) et l'absence (A) ou la présence de la couche de parakératine (B) ou d'orthokératine (C).

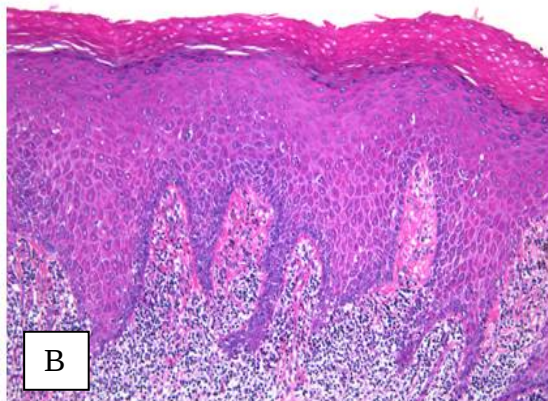
Classification de lésions et conditions précancéreuses	
Lésions précancéreuses	Conditions précancéreuses
Leucoplasie	Fibrose sous-muqueuse orale
Érythroplasie	Kératose actinique
Kératose du palais	Lupus érythémateux discoïde
associée à fumer au l'envers	Lichen plan

Tableau 1 : Classification de lésions et conditions précancéreuses selon l'OMS [référence n°7].

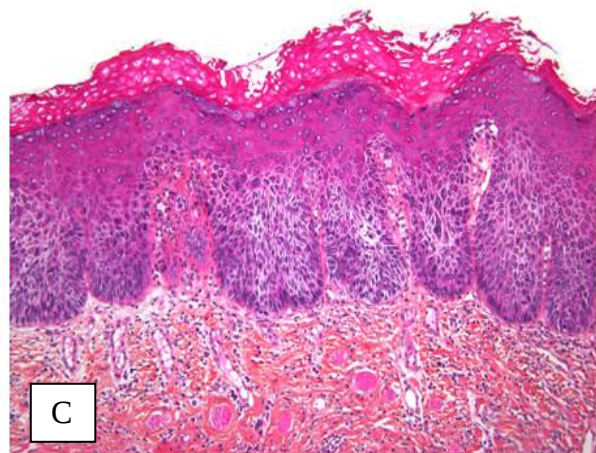
Kératose tabagique



A



B



C

Lésion à risque
Kératose sans OIN (dysplasie)

Lésion précurseur
Kératose avec OIN (dysplasie)

Figure 2 : Aspect clinique (A) : lésion kératosique labiale intéressant la jonction demi-muqueuse/muqueuse labiale, s'étendant à la muqueuse labiale, bien limitée, homogène avec une zone nodulaire plus épaisse. Aspect histologique: épithélium malpighien avec hyperplasie et hyperkératose parakératosique épaisse sans dysplasie (lésion à risque (B)); épithélium avec altérations dysplasiques (lésions précurseurs du carcinome épidermoïde (C). Présence d'un dense infiltrat inflammatoire chronique dans le tissu conjonctif (B).

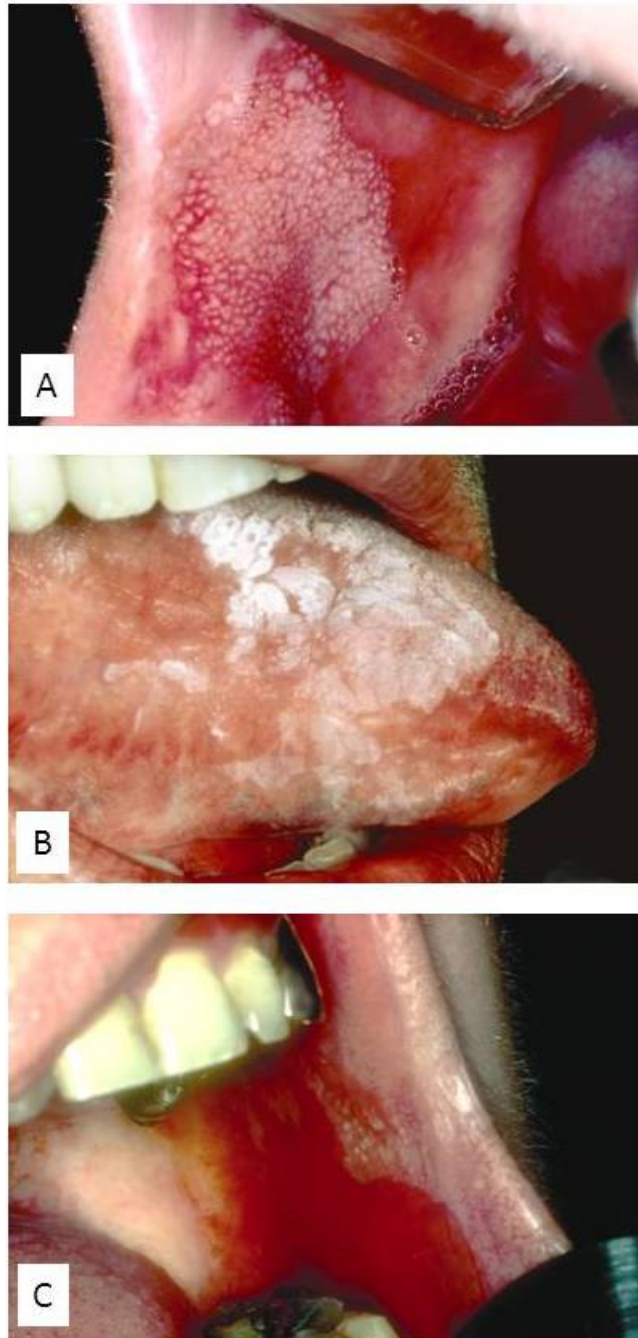


Figure 3 : Aspects cliniques des OIN (dysplasies). Mosaïque : plage érythémateuse associée à des lésions ponctiformes kératosiques de taille assez régulière, parfois confluentes (A); Kératose irrégulière : plaques kératosiques de taille, de forme et d'épaisseur irrégulières, associées à un érythème plus ou moins marqué qui peut correspondre à l'érythroleucoplasie (B); Érythème persistant : plaque érythémateuse bien limitée qui peut correspondre à l'érythroplasie (C).

Tableau 2 : Classification des lésions d'OIN avec l'aspect clinique.

État	Catégorie	Diagnostic	OIN	Aspect clinique
Normal		muqueuse normale	-	-
		kératose tabagique		
		stomatite alcoolo-tabagique	normalement négatif, mais	
Bénin	lésions à risque	lichen plan	en cas de positivité, la lésion doit	kératose plate,
		état post-lichénien	être remplacée vers lésions	fine et uniforme
		chéilite actinique chronique	précurseurs	
		autres		
		OIN de bas grade	OIN1 (dysplasie légère)	Aspect de mosaïque
				Aspect de kératose
Malin	Précurseur		OIN2 (dysplasie moyenne)	irrégulière inflammatoire
		OIN de haut grade		Aspect d'érythème persistant
			OIN3 (dysplasie sévère ou	
			carcinome in situ)	

Caractéristiques cliniques	N° de patients
(N °23)	(%)
Sexe	
Homme	16 (69,69 %)
Femme	7 (30,4 %)
Localisation	
Trigone rétro-molaire	19 (82,6 %)
Crête alvéolaire	4 (17,4 %)
Tabagisme	
Oui	13 (56,5 %)
Non	9 (39,2 %)
Pas d'information	1 (4,3 %)
Alcool	
Oui	4 (17,4 %)
Non	16 (69,6 %)
Pas d'information	3 (13 %)

Tableau 3. Résumé des caractéristiques cliniques.

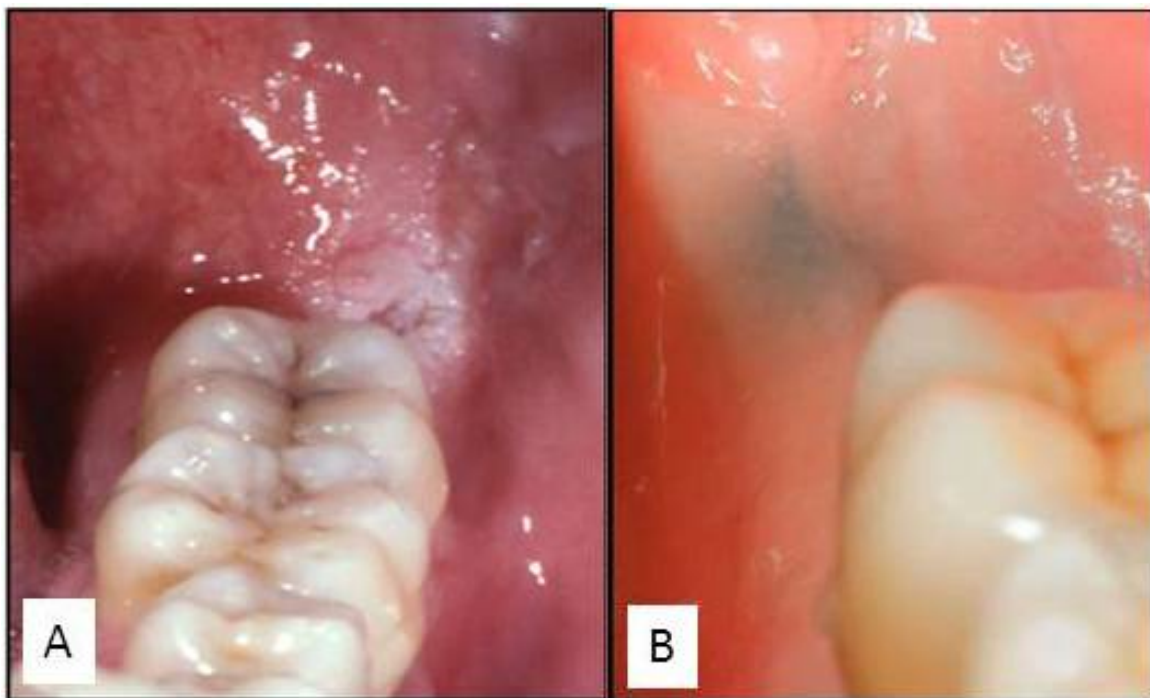


Fig. 4 : kératose à surface irrégulière du trigone rétro-molaire "Alveolar ridge keratosis" (A). Discrète kératose du trigone rétro-molaire comportant une pigmentation mélanique, d'origine tabagique (B).

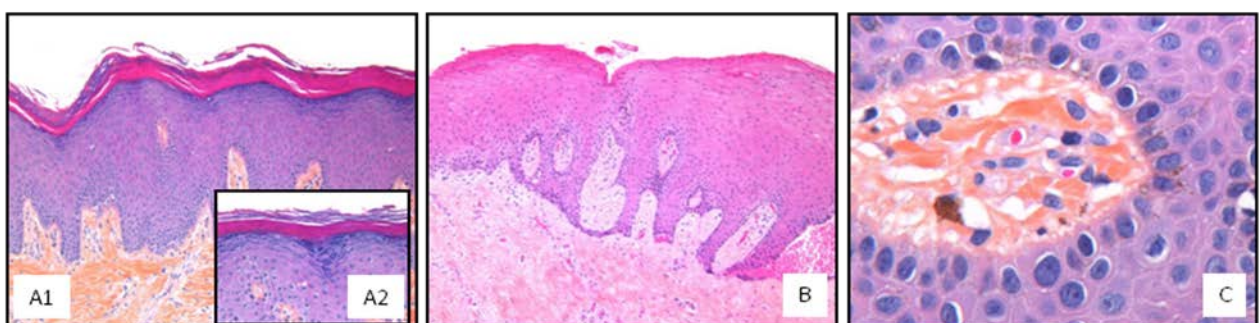


Fig. 5 : Aspects histologiques de la kératose de la crête alvéolaire (ARK) : Hyperkératose orthokératosique modérée à marquée (A), avec une granulose cunéiforme (A2), ou une hyperkératose parakératosique avec acanthose des crêtes épithéliales anastomosées entre elles (B). Présence de dépôts de pigment mélanique libres ou repris par des mélanophages dans le chorion superficiel (C).

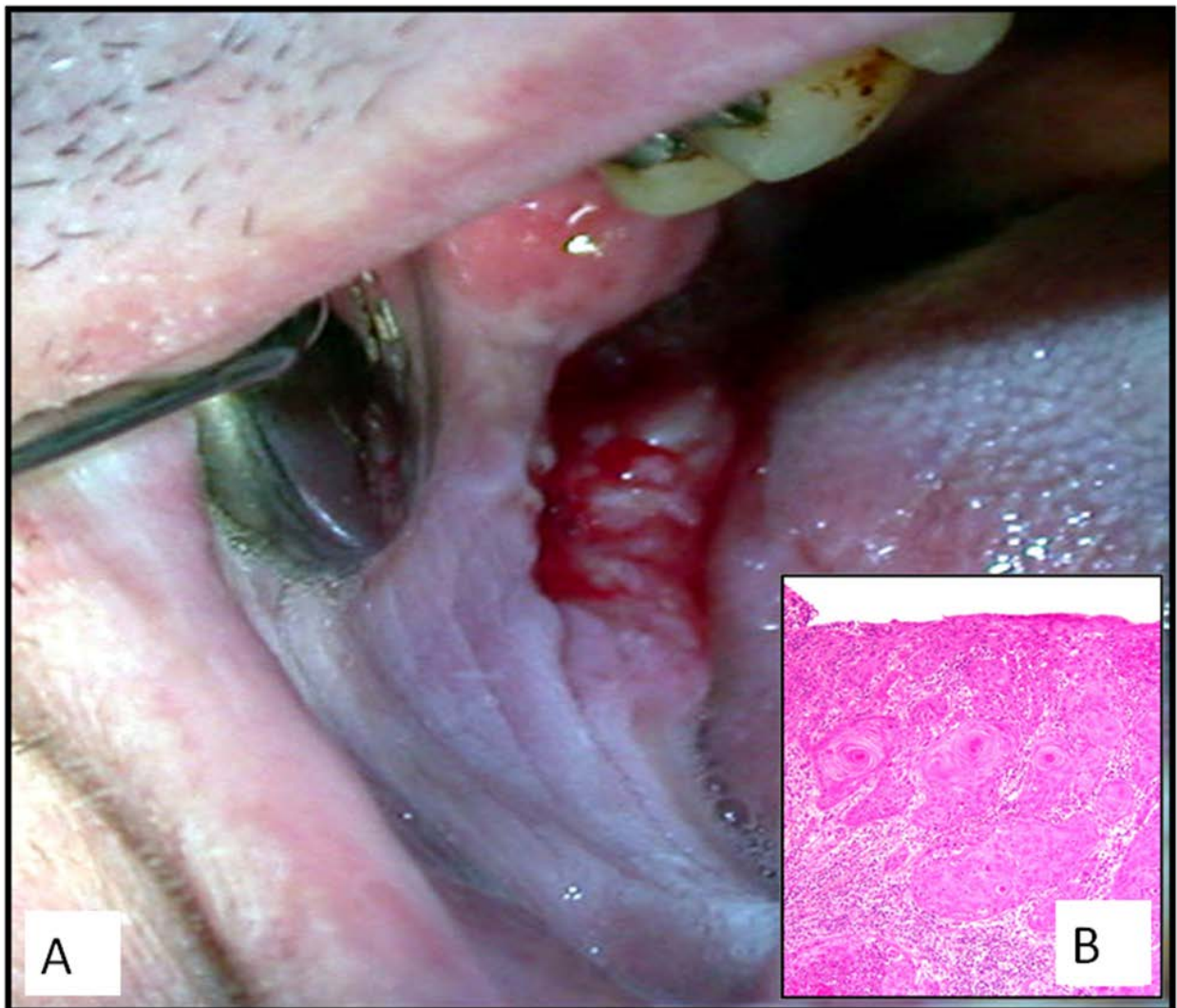


Fig. 6 : Carcinome épidermoïde du trigone rétro-molaire : Aspect clinique (A) : bourgeon érythémateux développé sur une plaque de kératose. Aspect histologique (B): envahissement du tissu sous-jacent par des cellules tumorales disposées en lobules ou travées. Le centre de certains lobules est occupé par des globes cornés représentés par des amas de kératine (ortho- ou parakératose).