



Thèse

2008

Open Access

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

Evolution du lichen plan buccal et expression de la COX-2

Lysitsa, Stella

How to cite

LYSITSA, Stella. Evolution du lichen plan buccal et expression de la COX-2. Doctoral Thesis, 2008. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:693

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:693>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:693](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:693)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de Médecine Dentaire
Division de Stomatologie
Chirurgie Orale et Radiologie
Dento-Maxillo-Faciale

Hôpitaux Universitaires Genève
Service d'Endocrinologie et Diabétologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky Samson
Co-directeurs : Dr Ursula Lang (PD) et Dr Tommaso Lombardi (PD)

EVOLUTION DU LICHEN PLAN BUCCAL ET EXPRESSION DE LA COX-2

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine dentaire

par

Stella LYSITSA

de

Thessalonique (Grèce)

Thèse N° 665

GENEVE
2008

Table des matières

1.	Introduction.....	2
2.	Lichen plan buccal	2
2.1.	Données épidémiologiques.....	2
2.2.	Histoire naturelle.....	3
2.2.1.	Aspects cliniques.....	3
2.2.2.	Aspects histopathologiques.....	5
2.3.	Etiopathogénie.....	6
2.4.	Lichen plan buccal "induit" ou associé à d'autres maladies.....	7
2.5.	Traitement et suivi des sujets atteints d'un lichen plan buccal.....	8
3.	Cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2).....	9
4.	Etude de la COX-2 dans le lichen plan buccal.....	10
4.1.	Composition des groupes.....	10
4.2.	Méthode d'évaluation de l'expression de la COX-2.....	11
4.3.	Préparation des homogénats de tissu.....	12
4.4.	Analyse de la COX-2, de la COX-1 et de l'ERK1/2 par électrophorèse et immunodétection (Western blot)	12
4.5.	Analyse statistique des résultats.....	13
5.	Résultats.....	13
5.1.	Rapport entre l'expression de la COX-2, la COX-1 et de l'ERK1/2 dans la muqueuse buccale.....	13
5.2.	Influence du stade d'évolution du lichen plan buccal et du tabagisme sur l'expression de la COX-2 dans la muqueuse buccale.....	15
6.	Discussion.....	18
6.1.	Transformation maligne du lichen plan buccal.....	18
6.2.	COX-2 et carcinogénèse.....	21
7.	Conclusion.....	23
8.	Bibliographie.....	25
	Glossaire.....	31

A mon mari et notre fils...

Tout d’abord, je voudrais remercier mes parents et mon frère pour tout l’amour qu’ils m’ont toujours prodigué et pour la confiance qu’ils m’ont régulièrement manifesté. Nos relations et nos discussions m’ont permis de me forger le caractère nécessaire à l’accomplissement de mes projets.

Je voudrais remercier le Professeur Jacky Samson pour m’avoir donné l’opportunité de travailler à ses cotés pendant trois ans et demi. J’ai non seulement élargi mes connaissances en chirurgie et pathologie buccales mais, grâce à ses qualités humaines et professionnelles, j’ai aussi bénéficié d’une leçon de vie. Le mot professeur en grec “kathigitis” décrit exactement le Professeur Jacky Samson : c’est la personne qui vous montre le chemin, qui vous élargit l’horizon...

Ensuite je voudrais remercier le Docteur Tommaso Lombardi pour son aide déterminante et son soutien tout au long de cette étude. Travailler avec une personne aussi passionnée et investie dans la recherche fut pour moi une expérience enrichissante.

Un grand merci à Mme Ursula Lang qui a manifesté beaucoup d’intérêt dès le départ pour ce travail et qui m’a fait découvrir un peu plus les COX.

Je voudrais aussi remercier Mme Christine Gerber-Wicht pour la disponibilité et la précision dont elle fait preuve tout au long de ce travail.

Je ne peux pas oublier de remercier Mmes Silvana Paruzzolo et Manuela Longo pour leur soutien technique.

Un grand merci à ma “sagrada familia” de Genève: Semaan Abi Najm, Souzana Arvanitidou, Imen Bouzouita, Christine Cornut, Hamassat Gheddaf Dam, Ines Germazi. Mes amis pour la vie qui ont été toujours là pour me soutenir dans les moments difficiles mais aussi pour partager des instants inoubliables.

On dit que l’amour est un sentiment très créatif. Pour ma part, j’ai la chance d’en voir chaque jour l’expression sur le visage de mon mari Nikos. Je voudrais le remercier pour sa patience, sa compréhension et son soutien indéfectible.

Enfin je veux remercier mon adorable fils Georginio, qui m’a fait découvrir que la vie pouvait être encore plus belle.

1. Introduction

Le lichen plan buccal (LPB) est une maladie inflammatoire chronique, relativement fréquente, qui touche avec prédilection les sujets d'âge moyen et les femmes ^[56, 57]. L'aspect clinique varie en fonction de la localisation, du stade évolutif et de la durée d'évolution de la maladie. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer son étiopathogénie et son association à d'autres affections. La transformation maligne du LPB reste un sujet de controverses : certains auteurs considèrent qu'elle est relativement fréquente ^[7], d'autres qu'il s'agit d'une association fortuite ^[17]. Néanmoins, lors de la réunion consensus qui a lieu à Berlin en 1997, les experts ont assimilé le LPB à un état précancéreux ^[53]. Après des années d'évolution, le LPB entraîne une atrophie et parfois une sclérose de la muqueuse buccale tandis que l'activité inflammatoire disparaît progressivement. C'est à ce stade ou au stade ultérieur, dit stade post-lichénien, que l'on observe les foyers de transformation maligne. Plusieurs molécules - p53, EGF, hMM... - ont été suspectées de participer au processus de transformation maligne ainsi que la COX-2.

La COX-2 semble jouer un rôle important dans le développement de certains cancers (colon, œsophage, poumon, prostate, sein et cavité buccale). Elle n'est pas normalement exprimée dans les tissus sains et sa synthèse est induite par des médiateurs de l'inflammation. Quelques études ont mis en évidence une surexpression de la COX-2 dans plusieurs types de cancers, y compris le carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Son rôle n'est pas totalement élucidé mais elle interviendrait dans surtout l'angiogénèse et l'apoptose. Et, dans le cancer du colon, il a été clairement démontré que les AINS avaient une action préventive sur le processus de transformation maligne.

Une étude a été réalisée pour investiguer l'expression de la COX-2 dans le LPB afin de savoir si son expression varie en fonction du stade évolutif de LPB et, surtout, s'il existe une corrélation entre le risque de transformation maligne du LPB et l'expression de la COX-2. La technique de Western blot a été utilisée pour cette étude ; cette approche ne semble jamais avoir été réalisée auparavant.

2. Lichen plan buccal

2.1. Données épidémiologiques

Le lichen plan (LP) est une dermatose cutanéomuqueuse inflammatoire chronique, dont la description clinique initiale a été faite par Wilson en 1869 et la description histologique par Dubreuil en 1906. Son incidence varie, selon les auteurs, de 0,1% à 4%, avec une prédilection pour les sujets d'âge moyen (quatrième et cinquième décennies) et les femmes ^[57]. L'étude démographique réalisée par Axell et Rundquist donne une prévalence de 1% à 2% sur une période de 15 ans ^[5]. La moitié des sujets ayant des lésions cutanées développe également des lésions buccales, mais 25% des sujets présentent uniquement des lésions buccales ^[4]. Contrairement aux lésions cutanées qui guérissent le plus souvent spontanément en 1 à 2 ans, les lésions muqueuses ont une évolution prolongée sur plusieurs années ^[1]. On retrouve dans la littérature la description d'un syndrome vulvo-

vagino-gingival qui correspond en réalité à une forme particulière de LPB ^[54]. Le LP peut avoir différentes localisations et environ 6% des patients ayant un LPB présentent des lésions lichéniennes sur au moins trois autres sites (atteintes cutanée, œsophagienne, génitale, ophtalmique). Ceci confirme la nécessité d'une approche multidisciplinaire pour cette affection ^[16].

2.2. Histoire naturelle

Le LPB peut toucher toutes les régions de la muqueuse buccale, y compris la demi-muqueuse labiale. Les formes localisées sont plus fréquentes que les formes diffuses, et la région jugale postéro-inférieure représente le siège électif, avec souvent une atteinte bilatérale et grossièrement symétrique. Par ordre décroissant de fréquence, les localisations sont les suivantes : muqueuse jugale postéro-inférieure, dos de la langue, fibromuqueuse gingivale, fibromuqueuse palatine, face ventrale de la langue, muqueuse ou demi-muqueuse labiale, et plancher buccal. L'histoire naturelle du LPB comporte trois phases : la phase initiale, la phase d'état avec ses périodes de quiescence et d'activité, et la phase tardive ^[13].

2.2.1. Aspects cliniques

La phase initiale qui dure 6 à 12 mois, se traduit par des lésions kératosiques, punctiformes, hémisphériques, siégeant le plus souvent dans la région jugale postérieure (Fig. 1) ; sur le dos de la langue, les lésions kératosiques intéressent principalement l'extrémité libre des papilles filiformes (lichen papillaire de Gougerot). Ces lésions vont progressivement s'étendre et confluer pour former des lignes (stries de Wickham), puis dessiner différentes figures (LPB réticulé, dendritique, circiné...), ou former des plages kératosiques (Fig. 2). Sur le dos de la langue, la kératose envahit toute la surface des papilles et les espaces interpapillaires (Fig. 3), puis très rapidement il apparaît une dépapillation irréversible sur les plages kératosiques initiales ; la kératose persiste et peut prendre parfois l'aspect de taches en cire de bougie ou en pain à cacheter. En dehors des plages kératosiques souvent discrètes, l'atteinte de la fibromuqueuse gingivale se traduit par la disparition de son aspect granité et un discret changement de couleur, la fibromuqueuse devient un peu plus rouge (Fig. 4). Toutes ces lésions ressemblent à celles de la phase d'état qui dure une dizaine d'années ou plus, avec une succession de poussées d'activité et de périodes de quiescence. Leur aspect varie dans le temps et ces lésions peuvent régresser ou disparaître momentanément sous traitement, plus rarement de façon spontanée. Chaque poussée d'activité est marquée par l'apparition de plages érythémateuses, voire d'érosions (LPB érosif), ou seulement par l'extension des lésions kératosiques préexistantes. Exceptionnellement, le plus souvent dans la région jugale postérieure, des bulles peuvent apparaître (LPB bulleux). Les signes fonctionnels sont très variables : perception d'un relief ou d'une perte de la souplesse avec la langue, gêne, douleur ou sensation de brûlures dépendent de l'importance de la poussée. En dehors des poussées, il n'y a pas de symptômes et le LPB se traduit alors par des lésions kératosiques qui régressent le plus souvent, sans disparaître totalement. Quelquefois, chez les sujets ayant une peau mate ou noire, une pigmentation brunâtre ou noirâtre, mal limitée, apparaît progressivement (LPB nigricans) ; son développement est favorisé par la fréquence et l'intensité élevées des poussées inflammatoires.

La phase tardive commence après plusieurs années d'évolution, et quelquefois sans que le LPB n'ait été diagnostiqué. Elle se traduit par le développement d'un état atrophique ou

scéléro-atrophique. L'atrophie intéresse principalement les zones de la muqueuse buccale où il y a eu des lésions actives, donc le plus souvent la face interne des joues. La couleur de la muqueuse change et perd son homogénéité : on observe des plages de couleur discrètement jaunâtre, brunâtre ou rougeâtre; l'atrophie permet parfois de voir par transparence le réseau vasculaire sous-muqueux. Sur le dos de la langue, l'atrophie se traduit par des plages dépapillées, recouvertes ou non par une couche kératosique parfois épaisse (Fig. 5). L'atrophie de la fibromuqueuse gingivale entraîne une rétraction gingivale souvent associée à une diminution de la profondeur des vestibules, surtout visible dans les régions postéro-inférieures. L'atrophie favorise le développement d'érosions pour des traumatismes mineurs (Fig. 6). La sclérose est plus ou moins marquée ; au maximum elle se traduit par une perte de l'élasticité avec limitation de l'ouverture buccale (kraurosis oris) et une diminution de la protraction linguale. Lors du passage au stade post-lichénien, et surtout pendant le stade post-lichénien, la muqueuse scéléro-atrophique peut être le siège de foyers de transformation maligne aboutissant au développement d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde, souvent bien différencié ^[55].

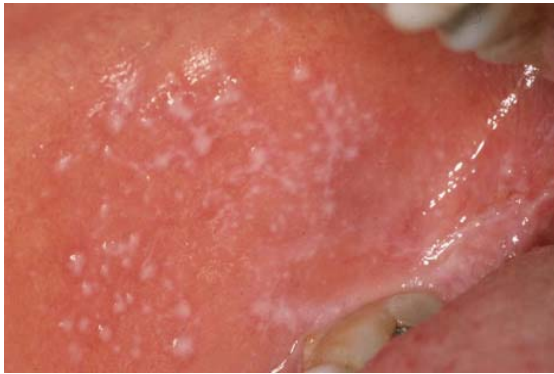


Figure 1: Lésions kératosiques, hémisphériques, de 1 à 2 mm de diamètre, sur la face interne de la joue, d'apparition récente. Elles simulent parfois un muguet mais elles ne peuvent pas être éliminées par frottement ou raclage.



Figure 2: Lésion kératosique discrète, formée de stries, intéressant la région jugale postérieure et la commissure intermaxillaire gauches, siégeant sur une plage légèrement érythémateuse (histologiquement, LPB à la phase d'état modérément actif).



Figure 3: Plages kératosiques sur le dos de la langue, sous forme de tâches en cire de bougie, caractéristiques du début de la phase d'état du LPB ; au cours de l'évolution, les papilles filiformes de la zone atteinte vont disparaître (histologiquement, LPB actif à la phase d'état).



Figure 4: (même patient que sur la Fig. 3) Atteinte de la fibromuqueuse gingivale vestibulaire dans la région prémolaires-première molaire inférieures droites, se traduisant par une plage érythémateuse parcourue par quelques stries kératosiques.



Figure 5: Plaque dépapillée, kératosique, sur le dos de la langue correspondant à une phase d'état tardive, en période de quiescence (histologiquement, c'est un état post-lichénien et il y a déjà eu un foyer de transformation maligne qui a été excisé).



Figure 6: Quatre ans au plus tard, on observe une plaque dépapillée, discrètement kératosique avec quelques zones érosives.

2.2.2. Aspects histopathologiques

Les altérations intéressent surtout l'épithélium. A la phase initiale, on observe les éléments suivants : parakératose de surface, épaissement ou amincissement de l'épithélium, effilochage des crêtes interpapillaires, présence d'une couche granuleuse irrégulière qui, avec l'infiltrat inflammatoire sous-épithélial nodulaire, sont responsables de l'apparition des lésions blanches, punctiformes ou réticulées, caractéristiques de la phase initiale (Fig. 7). A la phase d'état, il existe une ortho- ou une parakératose de surface, les crêtes prennent progressivement un aspect en dents de scie, les papilles une forme en dôme et on observe dans l'assise basale quelques corps hyalins qui correspondent à des kératinocytes en apoptose ; le chorion superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire en bande, à prédominance lymphocytaire (Fig. 8). Les poussées d'activité sont marquées par une diminution de la kératose de surface, l'apparition d'un érythème, la présence éventuelle d'érosions, d'une spongieuse, d'une exocytose, d'une augmentation du nombre de corps hyalins et d'une augmentation de la densité de l'infiltrat inflammatoire (Fig. 9). Progressivement, l'aspect initial (papilles en dôme et crêtes interpapillaires en dents de scie) évolue et la membrane basale tend à devenir rectiligne. A la fin de l'évolution, l'épithélium est aminci, la membrane basale rectiligne, la kératose de surface parfois verruqueuse, le chorion le siège d'une fibrose collagène plus ou moins importante tandis que l'infiltrat inflammatoire s'éclaircit (Fig. 10). Au stade post-lichénien, la muqueuse est atrophique et l'infiltrat inflammatoire a disparu ^[39]. Ce stade est caractérisé par une atrophie épithéliale, le plus souvent accompagnée d'une hyperkératose de surface et d'une fibrose de chorion ^[34] (Fig. 11).

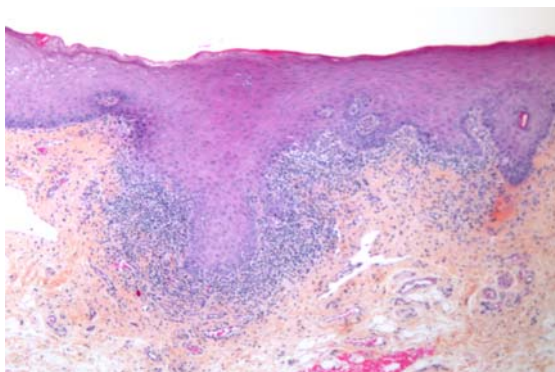


Figure 7: LPB au stade initial : crête interpapillaire allongée, entourée d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, de forme nodulaire, associée à une discrète orthokératose de surface.

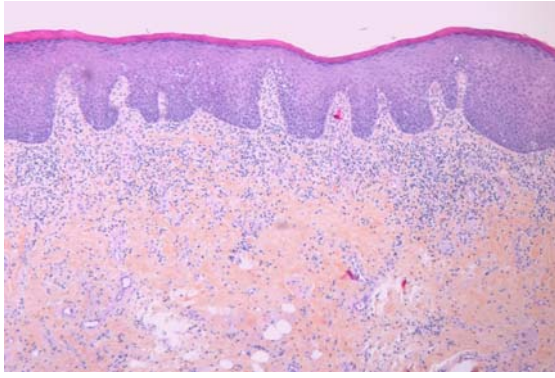


Figure 8: LPB en poussée d'activité) : crêtes interpapillaires en dents de scie, par endroits atrophiques, avec un dense infiltrat inflammatoire en bande, à prédominance lymphocytaire. Il existe de nombreux foyers d'exocytose avec vacuolisation et formation de corps hyalins ; ces derniers sont également présents dans le chorion superficiel. En surface, orthokératose reposant sur une couche granuleuse d'épaisseur variable.

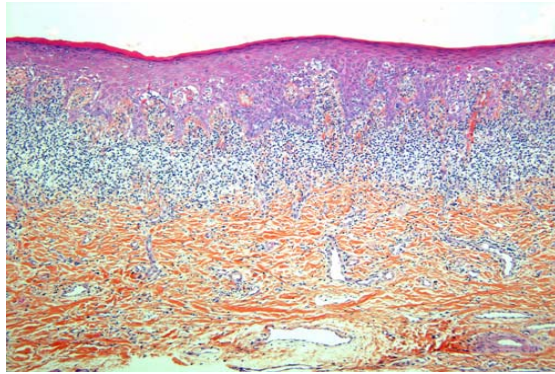


Figure 9: LPB modérément actif en phase d'état : l'infiltrat inflammatoire sous épithélial, essentiellement constitué de lymphocytes, est observé seulement en face de certaines crêtes épithéliales ; il est associé à une exocytose et à la présence de corps hyalins. La couche granuleuse est d'épaisseur variable et il existe une orthokératose de surface.

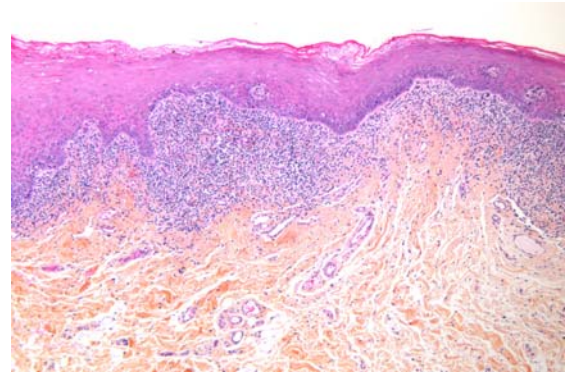


Figure 10: Lichen atrophique peu actif : épithélium atrophique avec une couche granuleuse irrégulière. La disparition des crêtes interpapillaires donne une membrane base rectiligne. L'infiltrat inflammatoire est dans l'ensemble clairsemé.

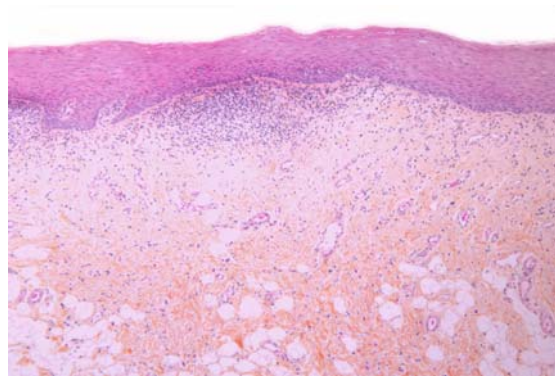


Figure 11: Etat post-lichénien du dos de la langue : épithélium entièrement dépapillé, présentant une mince couche cornée superficielle, tantôt ortho- tantôt parakératosique avec une couche granuleuse irrégulière. Il n'y a pas d'atrophie épithéliale mais des crêtes qui sont plutôt irrégulières, tantôt élargies, tantôt confluentes. Le chorion un peu épaissi est le siège d'un infiltrat inflammatoire assez clairsemé avec présence de petits foyers d'exocytose lichénoïde et de rares corps hyalins.

2.3. Etiopathogénie

L'étiopathogénie de LP n'est pas totalement élucidée. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le développement du LP : classiquement, on considèrerait qu'il pourrait résulter d'une altération des kératinocytes, d'origine inconnue, avec libération ou formation d'antigènes entraînant une réponse immunitaire, ou d'une réaction immunologique primaire responsable de l'altération des kératinocytes et de leur apoptose [8]. Cette réponse immunitaire, à médiation cellulaire de type T, a orienté la recherche sur le rôle des lymphocytes dans le développement du LP. D'après les experts qui ont participé à la réunion de consensus qui a eu lieu en 2005 sur l'étiopathogénie du LPB, les cellules

présentant les antigènes et les kératinocytes de la couche basale pourraient être activés par une infection, des molécules d'origine bactérienne, des traumatismes mécaniques, un traitement systémique, des agents non identifiés ou une sensibilisation par contact. Ces cellules activées produiraient des chémokines qui attireraient et stimuleraient les lymphocytes. L'infiltrat est constitué principalement de lymphocytes cytotoxiques CD8 et de lymphocytes non cytotoxiques CD4. Les cellules de Langerhans et les kératinocytes du LP présentent un antigène associé au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II et aux lymphocytes T CD4+ qui sont stimulés et produisent de l'interleukine 2 (IL-2) et de l'interféron (IFN) gamma. Les lymphocytes T CD8+ pourraient être activés par un antigène associé au CMH de type I des kératinocytes de la couche basale ou par l'IL-2 et l'INF gamma ^[36]. Les lymphocytes T CD8+ libèreraient du TNF alpha qui provoquerait l'apoptose des kératinocytes ^[43]. L'antigène présenté par les CMH de types I et II pourrait être un peptide, ce qui confirmerait la nature autoimmune de LP. Plusieurs éléments sont compatibles avec cette hypothèse : la chronicité de la maladie, l'âge et le sexe de prédilection, l'association éventuelle à d'autres maladies autoimmunes, la présence des cellules T autotoxique ^[67].

2.4. LPB "induit" ou associé à d'autres maladies

Souvent, des lésions identiques cliniquement et histologiquement aux lésions du LPB peuvent se développer sur la muqueuse buccale. Ces lésions, dites lichénoïdes, sont généralement assimilées au LPB - qui est alors qualifié de LPB "induit" -, ce qui crée une confusion regrettable pour la compréhension et le traitement du LPB. Les lésions lichénoïdes sont moins fréquentes sur la muqueuse buccale que sur la peau. Elles peuvent être induites soit par des traitements médicamenteux systémiques, soit par des matériaux utilisés pour les restaurations dentaires. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les antipaludéens de synthèse, les antidépresseurs, les médicaments prescrits pour la polyarthrite rhumatoïde (sel d'or, D-pénicillamine, INF), certains antituberculeux, des antihypertenseurs, des diurétiques, des médicaments hypoglycémiant, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol... ^[40]. Dans les matériaux utilisés pour les restaurations dentaires, les plus cités sont le mercure, l'or, le chrome et le sulfate de cuivre. Les lésions induites par ces matériaux se présentent sous la forme de lésions blanches ou érythémateuses, parfois associées à des érosions ou à des ulcérations. Elles sont limitées à la zone de contact avec le matériau de restauration et associées à des douleurs ou à une sensation de sécheresse buccale. Elles sont souvent liées à une irritation chronique ou une réaction d'hypersensibilité retardée (type allergie de contact) ; dans ce cas, on peut réaliser un patch test, mais cet examen n'est pas très fiable ^[26]. L'élimination du matériau responsable aboutit le plus souvent à la guérison des lésions ^[9, 49].

Le LPB peut être associé à une maladie systémique. Le syndrome de Grinspan qui comporte un LPB, un diabète et une hypertension artérielle, constitue la première association décrite. Ce syndrome semble en réalité d'origine iatrogène : ce serait les médicaments prescrits pour le traitement du diabète ou de l'hypertension qui induiraient les lésions lichénoïdes ^[35]. De nombreuses études ont été publiées sur l'association LPB et hépatite C, mais la controverse persiste sur l'existence de cette association. Elle est retrouvée dans les pays de l'Europe méditerranéenne ^[41] et au Japon ^[47] (ou respectivement 34% et 62% des patients atteints d'une hépatite C développent un LPB) mais elle n'est pas observée dans d'autres pays comme par exemple l'Angleterre ^[25]. Cette différence de fréquence liée à l'origine géographique pourrait dépendre de facteurs immunogénétiques.

L'association LPB et HPV (human papilloma virus) a été aussi signalée. Même si certaines études montrent une fréquence importante de HPV (surtout HPV 16 et 18) dans le LPB, l'existence de cette association n'est pas réellement documentée. La présence des HPV pourrait être fortuite ou favorisée par le traitement immunosuppresseur du LPB ^[36]. Certains auteurs proposent une surveillance attentive pour les patients qui sont HPV-positifs en raison du potentiel oncogénique de certains HPV ^[12].

Dans la GVHD (graft-versus-host disease), on observe souvent des lésions buccales qui ressemblent cliniquement et histologiquement au LPB ^[48]. Elles sont retrouvées dans 33% à 75% des cas pendant la phase aiguë (100 premiers jours après la transplantation) et chez 85 % des patients pendant la phase chronique de la GVHD (après les 100 premiers jours suivant la transplantation) ^[68]. Il est probable que le LPB idiopathique et la GVHD partagent les mêmes mécanismes immunopathologiques : infiltrat inflammatoire composé de cellules T, apoptose des kératinocytes et altération de la membrane basale. La GVHD buccale présente également un risque de transformation maligne. Mais dans ce cas, il y a d'autres facteurs (immunodéficience primaire, traitement immunosuppresseur, infections virales, prédisposition génétique au cancer), susceptibles de favoriser la transformation maligne. Néanmoins, il existe une grande similitude entre ces deux affections - aspects cliniques et histopathologiques, potentiel de transformation maligne - qui doit être prise en considération ^[37] et les données obtenues sur l'une d'elle permettent d'illustrer des éléments physiopathologiques de l'autre ^[69].

Enfin, plusieurs études s'intéressant à la relation entre le LPB et l'état psychique montrent que le stress et la dépression représentent des facteurs favorisant le développement du LPB ^[73].

2.5. Traitement et suivi des sujets atteints d'un LPB

Il n'y a pas de traitement curatif pour le LPB. Un traitement est préconisé lorsqu'il existe une symptomatologie ou lorsque l'on souhaite faire régresser les lésions. Le traitement de LPB est en général plus difficile que celui du LP cutané. La découverte d'un LPB ou d'une réaction lichénoïde, confirmé histologiquement, doit faire rechercher une étiologie médicamenteuse mais l'arrêt du traitement inducteur n'entraîne pas toujours une évolution favorable. Elle doit également faire réaliser une sérologie pour l'hépatite C, même dans les pays où cette relation n'apparaît pas évidente car elle permet parfois de découvrir une hépatite C latente, donc de la traiter, et de prescrire une corticothérapie générale sans risque ^[55]. Avant de procéder au traitement, il faut éliminer ou diminuer les facteurs locaux favorisants : la mauvaise hygiène bucco-dentaire, les prothèses dentaires mal adaptées et les traumatismes de la muqueuse buccale liés au bruxisme, à un tic de succion- aspiration ou à un morsicatio linguae ou buccarum qui, en irritant la muqueuse, favorisent le développement de lésions ou d'une poussée d'activité (phénomène isomorphe de Koebner). Pour les lésions symptomatiques, un traitement médicamenteux local ou systémique doit être prescrit. La corticothérapie constitue le traitement de choix. Les corticoïdes locaux donnent des bons résultats. Ils existent sous la forme de crème, de gel, de bain de bouche ou d'injections sous-lésionnelles mais ils favorisent - excepté les injections sous-lésionnelles - l'apparition d'une candidose buccale. Pour les lésions gingivales qui résistent souvent au traitement topique et systémique, on peut utiliser une gouttière pour augmenter le temps de contact entre les lésions et les corticoïdes ^[18]. En présence d'érosions importantes ou lorsqu'il existe d'autres lésions cutanéomuqueuses

associées, une corticothérapie systémique est indiquée. D'autres traitements comme la griséofulvine, le lévamisole, la dapsons, l'azathioprine, la ciclosporine, les rétinoïdes, la thalidomide... ont été proposés. Dernièrement, l'intérêt s'est focalisé sur un macrolide immunosuppresseur, le tacrolimus ^[28]. L'efficacité de cette molécule est due à son implication dans l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. Kaliakatsou et al. ^[28] ont réalisé une étude sur 17 patients traités avec du tacrolimus en application topique, pendant une période de 8 semaines. Ils constatent une diminution des symptômes, sans apparition d'effets secondaires importants. Mais une réactivation de LPB est apparue chez 76,5% des patients 4 semaines environ après l'arrêt du traitement. Ce traitement doit faire l'objet d'études complémentaires pour évaluer son efficacité à long terme.

Etant donné le caractère immunosuppresseur du traitement du LPB et l'association de ce dernier au Candida, un traitement antifongique est bien souvent indiqué en première intention ^[21, 58].

Un contrôle régulier tous les 6 à 12 mois est recommandé pour suivre l'évolution du LPB au stade atrophique ou de l'état post-lichénien afin de dépister précocement tout foyer de transformation maligne et de le traiter au stade d'OIN (oral intraepithelial neoplasia), de carcinome verruqueux ou de carcinome épidermoïde micro-invasif ^[33].

3. Cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2)

L'acide arachidonique, acide gras saturé comportant 20 carbones, appartient à la famille des éicosanoïdes. Il provient de l'hydrolyse, par les phospholipases A₂, de phospholipides présents dans les membranes cellulaires. Il peut être métabolisé par différentes enzymes: les COX, les lipoxigénases ou les époxygénases. Les COX catalysent l'insertion d'oxygène moléculaire dans l'acide arachidonique donnant une prostaglandine (PG), la PGG₂, qui est rapidement transformée en PGH₂ par l'action des COX couplées à une peroxydase. Ensuite, des isomérases spécifiques transforment la PGH₂ en d'autres prostaglandines (PGD₂, PGE₂ et PGF₂), en prostacycline (PGI₂) et en thromboxane A₂ (TXA₂) ^[65] (Fig. 12).

La COX comporte trois isoformes dont le rôle est plus ou moins bien élucidé. La COX-1 est dite constitutive car, à l'état normal, elle est présente dans de nombreux tissus avec des taux variables ; le taux le plus élevé est retrouvé dans les plaquettes, l'endothélium des vaisseaux sanguins, la muqueuse gastrique et les reins. Elle est responsable de la production physiologique des prostaglandines. La COX-2, identifiée en 1989 par Simmons, normalement absente des tissus sains, est dite inducible car elle est synthétisée dès le début du processus inflammatoire, sous l'effet de certaines cytokines ou d'autres médiateurs de l'inflammation (mitogènes, endotoxines, cytokines). La COX-1 et la COX-2 qui possèdent les mêmes réactions enzymatiques, présentent une structure primaire assez semblable (60% d'homologie) ^[51]. Elles se trouvent dans la cellule sous forme d'homodimères, attachées par leurs domaines hydrophobes à la membrane du réticulum endoplasmique et du noyau ^[46, 63]. Elles sont codées par deux gènes distincts ^[23], situés sur des chromosomes différents et régulés indépendamment l'un de l'autre.

La COX-3 a été découverte plus récemment. Mise en évidence par Simmons et coll., elle constitue une variante de la COX-1, qui permet d'expliquer l'action du paracétamol ^[15].

Récemment plusieurs études ont confirmé la présence de la COX-2 dans différents cancers, comme le carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Ce sujet sera repris dans un autre chapitre.

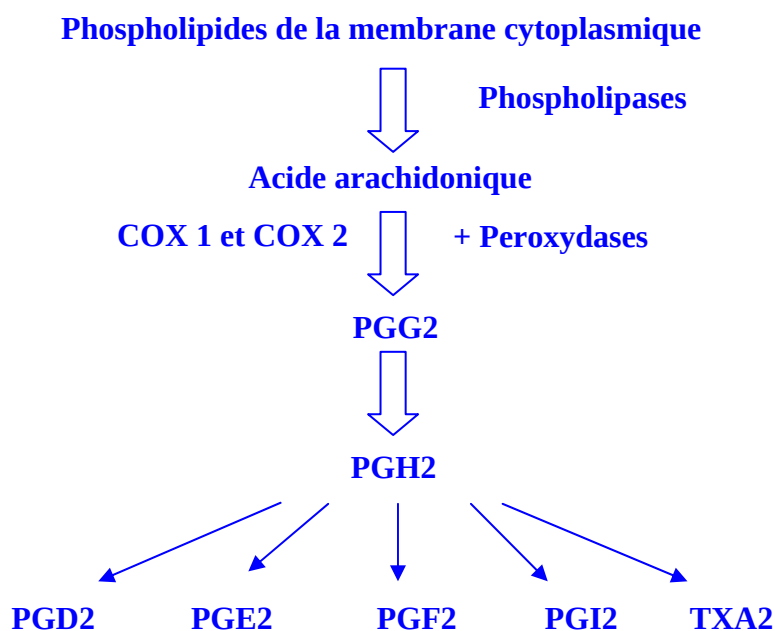


Figure 12 : Transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines par l'action des COX

4. Etude de la COX-2 dans le LPB

Comme la COX-2 semble jouer un rôle important dans la carcinogénèse, il paraissait souhaitable de savoir si elle intervenait éventuellement dans la transformation maligne du LPB. Une étude a été donc réalisée pour évaluer le taux de COX-2 dans les différents stades évolutifs du LPB.

4.1. Composition des groupes

Le premier groupe pour évaluer l'expression de la COX-2 dans la muqueuse buccale saine, était composé de 15 patients. Pour constituer ce groupe, on a défini les facteurs qui pourraient altérer l'expression des COX, surtout de la COX-2. Les critères d'exclusion étaient les suivants : patients ayant une affection en évolution, prise récente d'AINS, signes cliniques d'inflammation de la muqueuse buccale, patients fumeurs car, selon l'étude de Moraitis, le tabagisme stimule l'expression de la COX-2 ^[45]. Toutes les biopsies ont été réalisées dans la Division de Stomatologie, Chirurgie Orale et Radiologie Dento-maxillo-

faciale de l'Université de Genève (Prof. J. Samson), lors de l'extraction chirurgicale de dents de sagesse mandibulaires incluses ; ces prélèvements ont été effectués avec l'accord de la commission d'éthique de la Section de Médecine Dentaire et celui des patients. Tous les prélèvements ont été examinés dans le Laboratoire d'Histopathologie de cette division (Dr T. Lombardi). Après l'examen histologique confirmant que la muqueuse buccale était normale ou subnormale, le groupe contrôle ne comportait plus que 8 patients (3 hommes et 5 femmes) ayant un âge moyen de 25 ans.

Le deuxième groupe concernait des patients ayant un LPB. Il y a eu 36 biopsies, toutes prises dans la région jugale postéro-inférieure, prélevées chez des patients où le diagnostic clinique de LPB était posé. Après examen histologique, le diagnostic de LPB a été confirmé chez 30 patients (12 hommes et 18 femmes, 11 fumeurs et 19 non fumeurs), ayant un âge moyen de 58 ans ; ils présentaient un LPB à différents stades d'évolution mais on s'est efforcé que tous les stades soient représentés (Tab. 1). Parmi les 6 autres patients, 2 présentaient des lésions lichénoïdes d'origine indéterminée et 4 une kératose uniquement d'origine tabagique ; ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude. Pour analyser l'expression de la COX-2 en fonction des différents stades du LPB, on a créé trois sous-groupes sur la base des données histopathologiques :

le groupe LPB comprend 9 patients ayant un LPB actif, modérément actif ou peu actif ;
le groupe LPBA comprend 12 patients ayant un LPB atrophique (actif, modérément actif) ;
le groupe LPBA peu actif et EPL (état post-lichénien) comprend 9 patients ayant un LPB atrophique peu actif ou un état post-lichénien.

L'analyse des échantillons a été effectuée dans le Laboratoire d'Endocrinologie de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève (Unité Vasopressine et prostaglandines, dirigée par le Dr. U. Lang).

Stade du LPB	Nombre de patients
LPB actif	5
LPB modérément actif	2
LPB peu actif	2
LPB atrophique actif	6
LPB atrophique modérément actif	6
LPB atrophique peu actif	6
EPL	3

Tableau 1 : Répartition des 30 patients en fonction du stade évolutif de leur LPB.

4.2. Méthode d'évaluation de l'expression de la COX-2

La valeur densitométrique de la COX-2 inductible a été exprimée en % de celle de la COX-1 constitutive car elle n'est pas influencée par des stimuli tels que le stress, l'inflammation (sécrétion des cytokines), certaines hormones, les facteurs de croissance ou certains agents pharmacologiques. Dans le but d'assurer une évaluation correcte de l'expression de la COX-2, l'ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase), une protéine ubiquitaire, a été utilisée comme deuxième référence. Cette protéine qui est également nommée p42/44 MAPK, fait partie de la famille des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases). Elle répond par une phosphorylation aux stimuli extracellulaires et contrôle diverses activités cellulaires comme l'expression de gènes, la mitose et l'apoptose. Afin de comparer les valeurs obtenues sur les différents gels, deux standards (1 sujet contrôle et 1 sujet ayant un LPB) ont été inclus dans tous les gels. Les valeurs densitométriques obtenues avec les différents gels ont été corrélées en utilisant ces standards.

4.3. Préparation des homogénats de tissu

Les échantillons de tissu étaient pesés et homogénéisés sur de la glace, dans 13.5 µl de solution tampon de lyse à froid (4°C) par mg de tissu, avec un homogénéisateur de type Dounce. La solution tampon pour la lyse comporte les composants suivants : Tris-HCl (50 mM, pH 7.4), NaCl (150 mM), glycérol (10%), EDTA (2 mM), EGTA (2 mM), Triton X-100 (1%), β-glycérophosphate (40 mM), sodium pyrophosphate (10 mM), PMSF (1 mM), NaF (50 mM) et un cocktail d'inhibiteurs des protéases (Roche, Mannheim, Germany). Les homogénats sont centrifugés pendant 10 min à 14'000 rpm (rounds per minute) et le surnageant prélevé pour l'analyse des protéines.

4.4. Analyse de la COX-1, de la COX-2 et de la ERK1/2 par électrophorèse et immunodétection (Western blot)

L'analyse des protéines dans les homogénats de tissu a été réalisée par électrophorèse sur un gel de sodium dodécylsulfate (SDS-PAGE) selon la méthode de Laemmli (1970). Chaque puit a été chargé avec 15 µg de protéines. La quantité de protéines a été déterminée par la méthode de Bradford en utilisant un kit de Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) et les protéines séparées selon leur poids moléculaire par SDS-PAGE en utilisant des mini-gels d'acrylamide à 10% (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Après 1 heure de migration à 150 V, les protéines du gel étaient transférées sur une membrane de nitrocellulose (Porablot, Machery-Nagel, Duren, Germany) ; le transfert réalisé avec un appareil Trans-blot cell (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA), dans 25mM Tris base, 190mM glycérine, 20% méthanol, pendant 2 heures à 100 V.

Les membranes de nitrocellulose ont été incubées pendant 1 heure à température ambiante dans un tampon TBS-tween (20 mM de Tris/Base, 137 mM de NaCl, 0,1% de Tween 20, pH 7,5) contenant 5% de lait écrémé en poudre. Elles ont été ensuite lavées 3 fois avec la solution tampon TBS-tween et incubées pendant 2 heures à température ambiante avec un anticorps monoclonal dirigé contre la COX-2 humaine (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA). Ensuite, les membranes ont été lavées 3 fois avec le tampon TBS-tween et incubées pendant 1 heure avec un anticorps secondaire anti-souris couplé à la peroxydase

du raifort (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). Après une nouvelle série de lavages (six fois), les bandes immunoréactives ont été révélées par la méthode de chimioluminescence (ECL pour Enhanced ChemiLuminescent) par exposition sur des films (Hyperfilm ECL, Amersham, Zurich, Switzerland). Les bandes représentatives étaient ensuite quantifiées à l'aide du programme ImageQuant (Molecular Dynamics, Queensland, Australia).

Après détection par ECL des bandes correspondant à la COX-2, les membranes de nitrocellulose étaient décapées par une incubation de 30 minutes à 50°C dans une solution tampon contenant 81,3 mM de TRIS /Base, pH 6,7, 2% de SDS, et 2% de mercaptoéthanol. Ces membranes décapées étaient, par la suite, incubées avec un anticorps monoclonal dirigé contre la COX-1 (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA). Comme décrit précédemment pour la COX-2, les membranes étaient lavées avec le tampon TBS-tween et incubées pendant 1 heure avec un anticorps secondaire anti-souris, couplé à la peroxydase du raifort. Après visualisation des bandes correspondant à la COX-1, les membranes étaient exposées à un anticorps polyclonal développé contre l'ERK1/2 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). Ensuite, après incubation avec un anticorps secondaire anti-lapin couplé à la peroxydase du raifort (Covalab, Oullins, France), les bandes correspondant à l'ERK1/2 ont été visualisées.

4.5. Analyse statistique des résultats

Les résultats sont exprimés sous la forme de moyenne + s.e.m. (standard error of the mean), n étant le nombre de déterminations effectuées. Les tests statistiques suivants ont été utilisés : "one-way analysis of variance" (ANOVA), puis le Bonferroni's pot-hoc test ou "two-tailed Student's-t test " pour les paires non appariées. Une probabilité de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

5. Résultats

5.1 Rapport entre l'expression de la COX-2, la COX-1 et l'ERK1/2 dans la muqueuse buccale

Afin de déterminer si la COX-2 est préférentiellement exprimée dans la muqueuse buccale chez les patients ayant un LBP, le rapport entre l'expression de la COX-2 et celles de la COX-1 et l'ERK1/2 a été examiné après immunodétection (Fig. 13A). Les résultats permettent de constater que le rapport entre l'expression de la COX-1 et l'ERK1/2 est toujours le même tandis que le rapport entre ces deux enzymes et la COX-2 varie selon l'état de la muqueuse buccale. De ce fait, et comme le démontre la Fig. 13B, le taux de la COX-2, exprimé en pourcentage par rapport à celui de la COX-1, est comparable au taux de la COX-2 exprimé en pourcentage par rapport à celui de l'ERK1/2, divisé par 3. Confirmant cette observation, la Fig. 14 montre qu'il existe une corrélation régulière entre l'expression de la COX-1 et de l'ERK1/2 (facteur de corrélation $r = 0.982$). Le rapport entre les unités densitométriques de la COX-1 et de l'ERK1/2 est de 3, indiquant que dans la muqueuse buccale, le taux de l'ERK1/2 est plus élevé que celui de la COX-1 (cartouche de la Fig. 14).

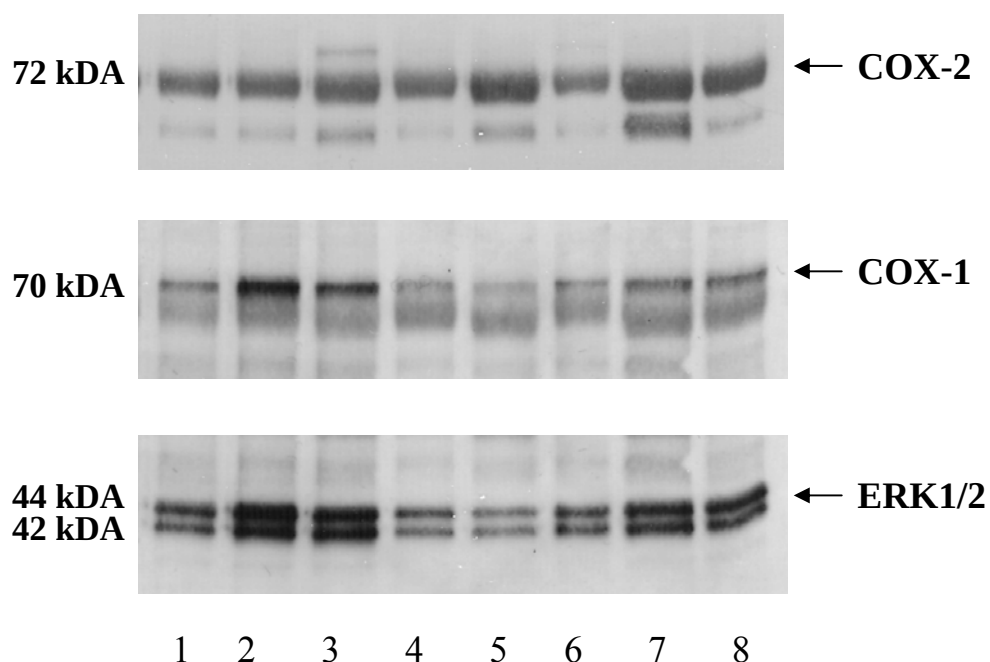


Figure 13A : Immunodétection de la COX-2, de la COX-1 et de l'ERK1/2 dans la muqueuse buccale. Western blot réalisé sur 8 échantillons différents : 1, 2 et 6 appartiennent au groupe contrôle, 3 au groupe LPB peu actif, 4 au groupe LPBA peu actif, 5 et 7 au groupe LPB actif, 8 au groupe LPBA actif.

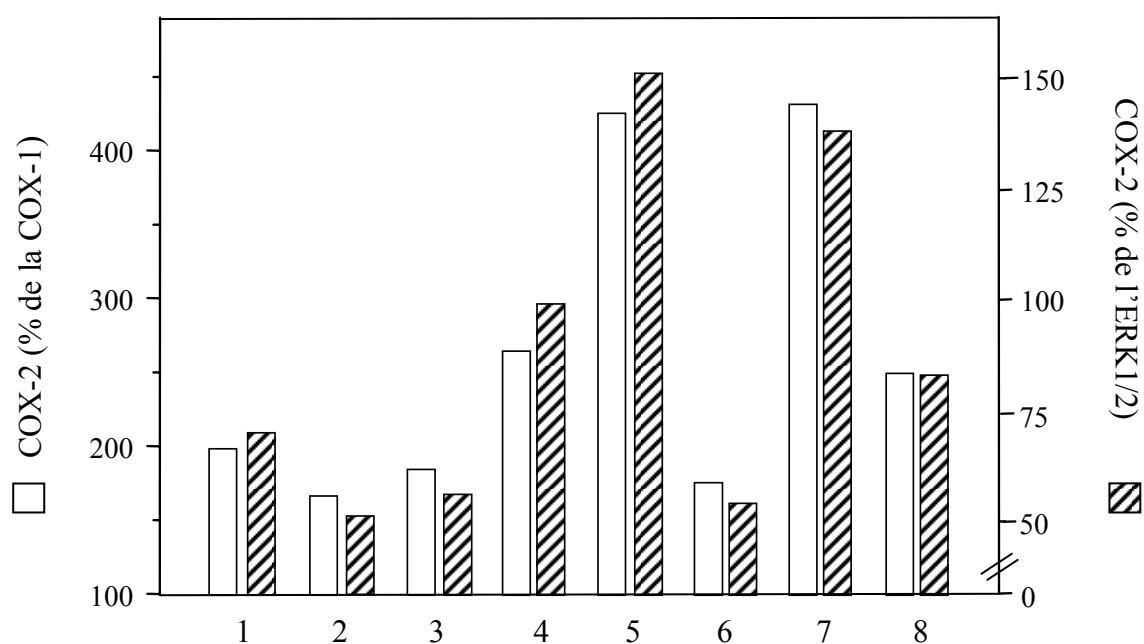


Figure 13B : Analyse densitométrique de l'immunodétection de la COX-2 par rapport à la COX-1 et l'ERK1/2 à partir du Western blot de la Fig. 2A.

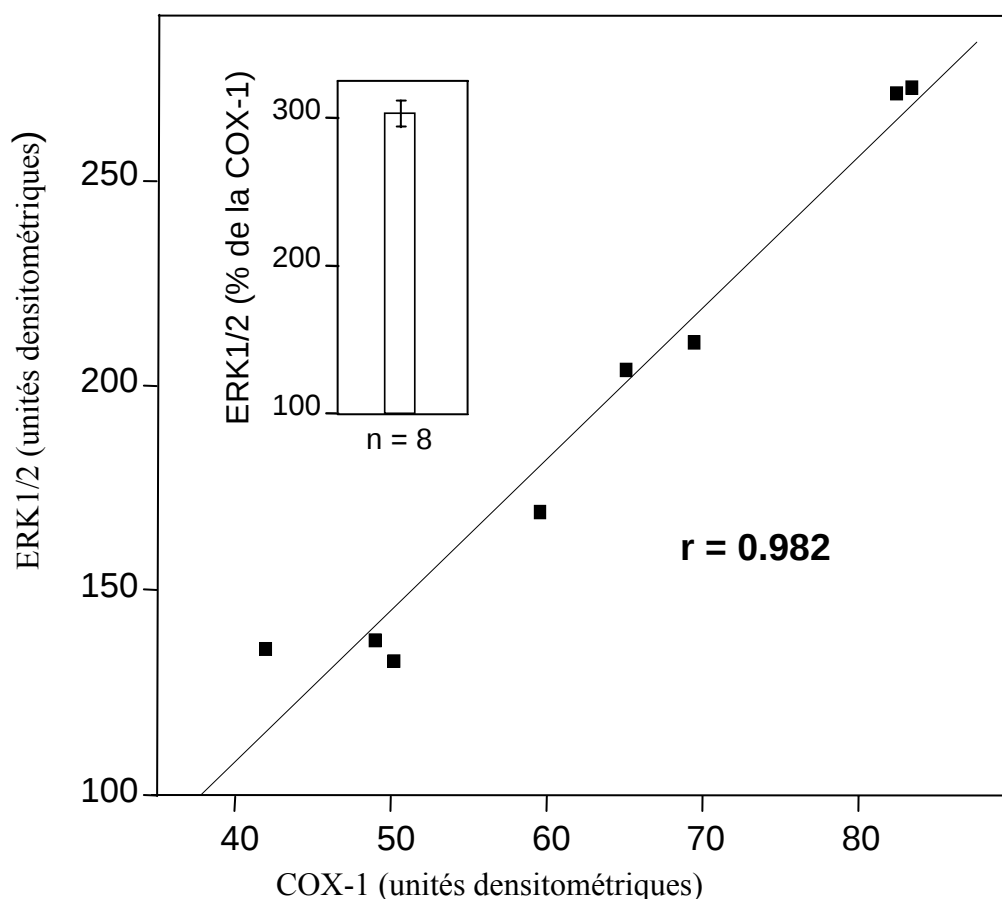


Figure 14 : Corrélation entre l'expression de la COX-1 et de l'ERK1/2. L'expression de la COX-1 dans les 8 échantillons décrits précédemment a été comparée à celle de l'ERK1/2. Le taux de ces 2 enzymes est exprimé en unités densitométriques (unités arbitraires). La cartouche à l'intérieur de la figure illustre le taux de la COX-1 exprimé en pourcentage de l'ERK1/2. Le résultat représente la moyenne $\pm$ s.e.m.

5.2. Influence du stade d'évolution du LPB et du tabagisme sur l'expression de la COX-2 dans la muqueuse buccale

Le but de cette étude était d'investiguer l'expression de la COX-2 dans les lésions du LPB pour chaque stade évolutif. La Fig. 15 illustre les résultats obtenus pour les 38 échantillons analysés. Dans le groupe contrôle ($n=8$), la COX-2 est peu exprimée: son taux représente 177 ± 19 % de celui de la COX-1 et $171 \pm 18\%$ de celui de l'ERK1/2. Dans le groupe LPB ($n=10$), le taux de la COX-2 est beaucoup plus élevé: il représente $414 \pm 79\%$ de celui de la COX-1 et 393 ± 70 % de celui de l'ERK1/2. Le groupe LPBA actif ($n=12$) présente également une surexpression de la COX-2 : son taux représente 339 ± 45 % de celui de la COX-1 et $327 \pm 45\%$ de celui de l'ERK1/2. Ce taux est légèrement plus faible que celui obtenu dans le groupe LPB, mais il ne lui est pas significativement inférieur. Finalement, dans le groupe LPBA peu actif et EPL ($n=9$), le taux de la COX-2 est toujours élevé : il représente $390 \pm 58\%$ de celui de la COX-1 et 351 ± 49 % de celui de l'ERK1/2. La Fig. 15 montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre le groupe contrôle et les 3 autres groupes LPB, LPBA actif, LPBA peu actif et EPL. En revanche, il n'y a pas

de différences significatives dans l'expression de la COX-2 pour les différents stades du LPB. Les paramètres comme le sexe, l'âge, l'ancienneté de la maladie ne semble donc pas influencer l'expression de COX-2.

De même, le tabagisme ne semble pas influencer l'expression de la COX-2 dans la muqueuse buccale chez les patients ayant un LPB. Le groupe contrôle composé de patients non fumeurs a été comparé avec tous les patients ayant un LPB, divisés en 2 groupes : les fumeurs et les non fumeurs. Les résultats montrent que la COX-2 est peu exprimée dans le groupe contrôle et qu'elle est fortement exprimée chez les patients ayant un LPB. En revanche, entre les deux groupes de LPB, fumeurs et non fumeurs, il n'y pas de différence significative (Fig. 16).

En résumé, comparé à deux protéines de référence, la COX-1 et l'ERK1/2, l'expression de la COX-2 est fortement augmentée dans le LPB actif. Des taux de COX-2 élevés sont également détectés dans les stades tardifs du LPB (LPBA peu actif et EPL), suggérant un lien entre l'expression de la COX-2 et la transformation maligne du LPB.

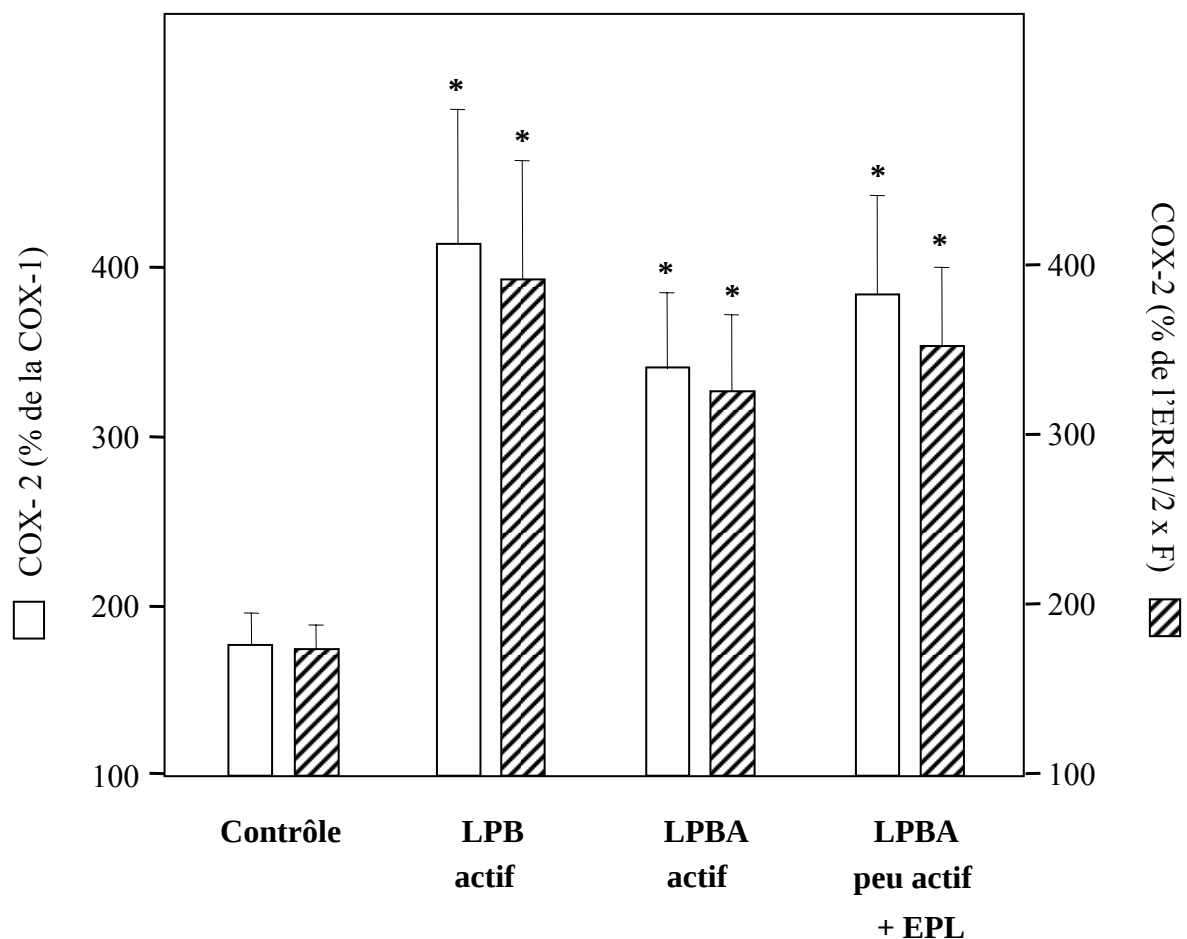


Figure 15 : Influence du stade du LPB sur l'expression de la COX-2 dans la muqueuse buccale. Les échantillons de tissu ont été analysés par Western blot et quantifiés par analyse densitométrique comme cela est décrit dans la partie "matériel et méthodes".

Groupe contrôle : 8 échantillons de tissu provenant de patients ayant une muqueuse buccale saine.

LPB : 9 échantillons de tissu provenant de patients ayant un LPB.

LPBA actif : 12 échantillons de tissu provenant de patients ayant un LPBA actif.

LPBA peu actif + EPL : 6 échantillons de tissu provenant de patients ayant un LPBA peu actif et 3 échantillons de tissu provenant de patients ayant un EPL.

Les résultats représentent les moyennes $\pm$ s.e.m. * = $p < 0.05$ versus contrôles

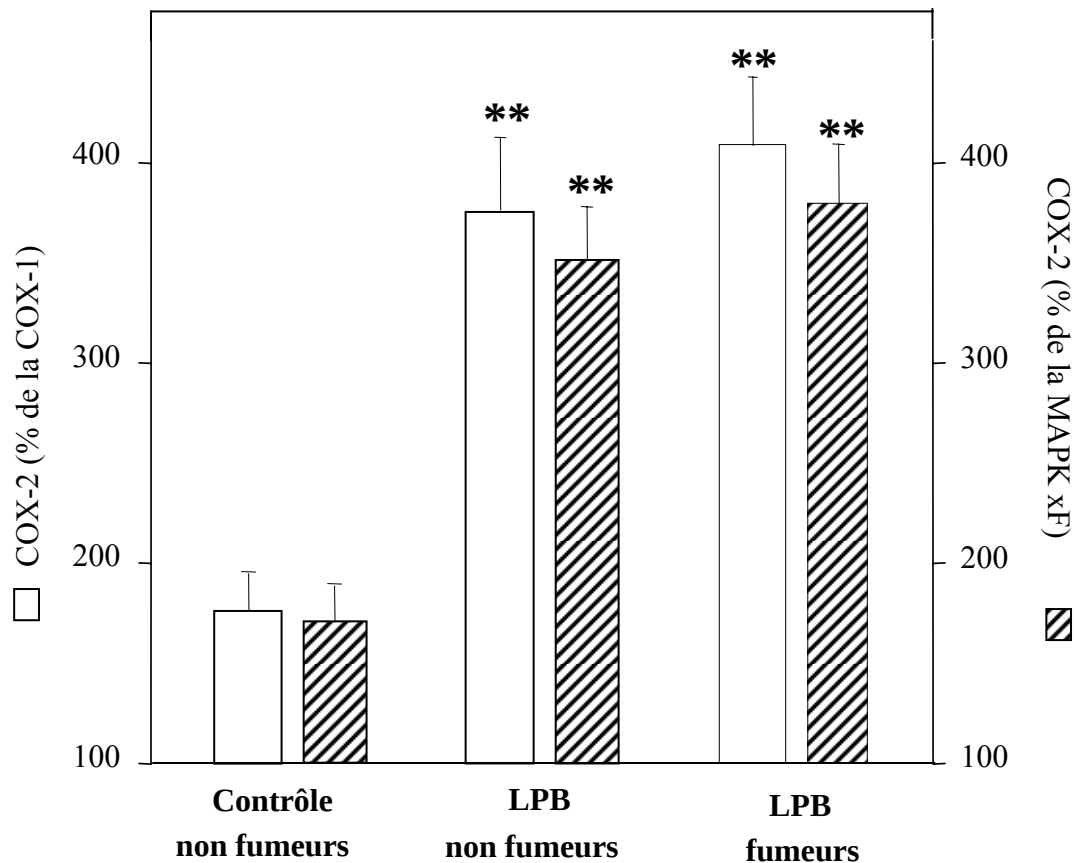


Figure 16 : Effet du tabagisme sur l'expression de la COX-2 dans la muqueuse buccale. Résultats de l'analyse densitométrique de tous les échantillons testés. Les échantillons de tissus sont analysés par Western blot et quantifiés par analyse densitométrique comme cela est décrit dans la partie "matériel et méthodes". Les 30 échantillons LPB (19 non fumeurs et 11 fumeurs) provenaient de patients ayant un LPB, quel que soit le stade d'évolution, y compris l'EPL. Les résultats représentent les moyennes $\pm$ s.e.m. * = $p < 0.05$ versus contrôles, ** = $p < 0.01$ versus contrôles.

Groupe contrôle : 8 échantillons de tissu provenant de patients ayant une muqueuse buccale saine.

Groupe LPB non fumeur : échantillons de tissu provenant de 19 patients non fumeurs ayant un LPB.

Groupe LPBA fumeur : échantillons de tissu provenant de 11 patients fumeurs ayant un LPB.

6. Discussion

6.1. Transformation maligne du LPB

La transformation maligne du LPB reste un sujet de controverses malgré les nombreuses études qui lui ont été consacrées. En 1910, Hallopeau a rapporté le premier cas de carcinome développé au voisinage d'un lichen plan buccal ^[20]. La première revue de la littérature, bien structurée, sur la transformation maligne du LPB a été faite en 1978 par Krutchkoff et coll. ^[32]. Après analyse des 223 cas publiés, seulement 16 cas ont été considérés comme suffisamment documentés pour démontrer la relation existant entre le LPB et le carcinome épidermoïde. Depuis cette date, d'autres cas ont été publiés, y compris des transformations malignes survenant sur un LP génital ^[19], œsophagien ^[11] ou cutané ^[38]. En 1985, Silverman et coll. ont publié une étude portant sur 570 patients avec un LPB, suivi pendant une période de 5,6 ans en moyenne : 7 patients ont développé un carcinome épidermoïde, ce qui représente un taux de transformation maligne de 1,2% ^[61]. En 1988, Holmstrup et coll. une étude portant sur 611 patients, suivis pendant une période de 7,5 ans : 9 patients ont développé un carcinome épidermoïde (taux de transformation maligne de 1,5%) ^[24]. En 1991, Silverman et coll. une autre étude portant sur 214 patients, suivis pendant une période de 7,5 ans : 4 femmes et 1 homme ont développé un carcinome épidermoïde et seulement un de ces patients fumait ^[62]. La même année, Sigurgeirsson et Lindelöf une étude portant sur 2071 patients ayant un LP cutané suivis pendant de 9,9 ans en moyenne : ils concluent que le LP cutané présente un risque de transformation maligne extrêmement faible ; pour le LPB, ce risque serait de 0,4% ^[59]. En 1992, Voûte et coll. ont suivi 113 patients pendant une période de 7,8 ans en moyenne et ils ont observé un taux de transformation maligne de 2,6% ^[76]. En 1993, Barnard et al. ont présenté 241 patients avec un LPB suivis pendant 10 ans en moyenne, 8 ont développé un carcinome épidermoïde et 1 un carcinome in situ ^[7]. En 1999, Hietanen et coll. rapportent 8 cas de carcinome épidermoïde développés sur un LPB pendant une période de 10 ans. Le délai moyen entre le diagnostic initial de LPB et le diagnostic du carcinome est de 3,4 ans. Ils ont comparé histologiquement ces patients avec un groupe contrôle comportant 8 patients ayant un LPB sans transformation maligne, suivis pendant la même période. Cette étude comparative n'a pas apporté d'éléments pouvant justifier ou expliquer la différence d'évolution entre les deux groupes ^[22]. En 2001, Mignona et coll. ont suivi 502 patients avec un LPB pendant une période de 5 ans : 24 patients ont développé un carcinome épidermoïde, ce qui correspond à un taux de transformation maligne de 4,9% ^[42]. En 2003, van der Meij et coll. ont rapporté une étude sur 173 patients avec un LPB : 3 ont développé un carcinome épidermoïde après un délai moyen de 31,9 mois ce qui correspond à un taux de transformation maligne de 1,7% ^[75]. Une étude récente de Bornstein et coll. présentait un groupe de 141 patients avec un LPB, suivis pendant une période 3,7 ans en moyenne: une transformation maligne a été observée chez 4 patients ce qui correspond à un taux de transformation maligne de 2,84%. Sur ces 4 patients, trois présentaient une dysplasie sur la biopsie initiale. Ainsi, si on exclut ces 3 patients, le taux de transformation maligne sur 138 patients est de 0,71%. Ils ont ensuite comparé ce taux avec le taux de survenue du carcinome épidermoïde dans la cavité buccale dans l'ensemble de la population suisse qui est 0,0123% sur une année, soit un taux de 0,0455% sur une période de 3,7 ans. Il existe donc bien un risque de transformation maligne lié au LPB de cette étude ^[10]. Les principales données fournies par ces différentes études sont présentées dans le Tab. 2.

Auteurs et année de publication	Durée moyenne de suivi	Nombre de patients	Taux de transformation maligne
Silverman et coll. 1985	5,6 ans	570	1,2%
Holmstrup et coll. 1988	7,5 ans	611	1,5%
Silverman et coll. 1991	7,5 ans	214	2,3%
Voûte et coll. 1992	7,8 ans	113	2,6%
Barnard et coll. 1993	10 ans	241	3,3%
Mignona et coll. 2001	5 ans	502	4,9%
Van der Meij et coll. 2003	31,8 mois	173	1,7%
Bornstein et coll. 2006	3,7 ans	138	0,71%

Tableau 2: Principales données sur le potentiel de transformation maligne du LPB retrouvées dans la littérature.

D'autres études bien documentées confirment le potentiel de transformation maligne du LPB ^[29, 60]. Le taux de transformation maligne de LPB varie de façon importante selon les études. En 1997, l'OMS a classé le LPB dans les états précancéreux (precancerous conditions) ^[53]. La transformation maligne survient, le plus souvent, sur des lésions lichéniennes atrophiques et/ou érosives ^[7] ou sur un EPL ; les variations du taux de transformation maligne sont probablement, au moins en partie, liées aux différents types de LPB inclus dans ces études ; aucune d'entre elles ne précise le stade évolutif ou simplement la durée d'évolution du LPB. De même, il n'est pas précisé si les lésions érosives sont en rapport avec une poussée d'activité pendant la phase d'état ou avec l'atrophie de la muqueuse caractéristique de l'EPL. Pour expliquer la transformation maligne, plusieurs hypothèses ont été proposées mais c'est l'inflammation chronique qui semble être le facteur essentiel pour le développement du cancer. Il existe plusieurs exemples : maladie inflammatoire intestinale chronique-cancer de côlon, gastrite atrophique-cancer gastrique, reflux œsophagien-carcinome épidermoïde œsophagien, épidermolyse bulleuse dystrophique-carcinome épidermoïde cutané... Les cellules inflammatoires et leurs cytokines entraîneraient des altérations cellulaires et stimuleraient la synthèse de l'EGF (epidermal growth factor) ^[43]. Des études récentes ont mis en évidence, dans les lésions de LPB, une diminution de l'expression de hMSH2, gène appartenant au système hMMR (human DNA mismatch repair), qui est assimilé à un gène suppresseur de tumeur ^[52]. Ce gène joue un rôle important dans la diminution des mutations et la stabilité génétique. Dans le LPB, on observe une baisse de la protéine

synthétisée par ce gène, ce qui pourrait favoriser l'augmentation des mutations de l'ADN dans les cellules épithéliales, donc leur transformation maligne. Dans le LPB, la réponse à l'inflammation chronique et le processus de la cicatrisation pourraient augmenter le nombre de mutations des gènes. Cette hypothèse semble confirmée par des études récentes qui illustrent la relation entre les médiateurs chimiques des cellules T de l'inflammation et le processus de la cancérogenèse. Ces études montrent que le MIF (macrophage migration inhibitory factor), libéré par les cellules T et les macrophages, diminue la transcription de la p53, protéine considérée comme la gardienne du génome ^[68]. Le gène p53 est considéré comme un gène suppresseur de tumeur car la p53 joue un rôle important dans la carcinogenèse en éliminant les cellules mutantes par apoptose. Des mutants de la p53 ont été retrouvés dans plus que 60% des cancers ^[79]. Le blocage de la p53 par le MIF (ou d'autres médiateurs) augmente le risque de développement d'un cancer sur un LPB. Valente et coll. ont étudié l'expression de la p53 dans le LPB. Ils ont constitué trois groupes de patients qui ont été biopsiés à plusieurs reprises. Dans le premier groupe, les patients n'ont pas présenté d'altérations dysplasiques pendant la période de contrôle, dans le deuxième groupe, ils ont présenté simultanément un LPB et un carcinome épidermoïde et dans le troisième groupe ils ont développé un carcinome épidermoïde plusieurs années après le diagnostic de LPB. Les auteurs ont mis en évidence une surexpression de la p53 dans le deuxième et le troisième groupe. Ces résultats confirment le rôle de la p53 dans la transformation maligne du LPB et montre que l'étude de l'expression de la p53 fournit des renseignements sur l'évolution et le pronostic du LPB ^[72]. Acay et coll. ont réalisé une étude comparable mais en utilisant un anticorps qui détecte uniquement la forme mutante de la p53 : la p53 est augmentée, et elle est beaucoup plus élevée que dans les réactions lichénoïdes ^[2].

Le tabac et l'alcool, facteurs carcinogènes bien connus, peuvent contribuer à la transformation maligne observée dans le LPB mais cette dernière touche surtout des femmes qui ne présentent aucune intoxication éthylo-tabagique. D'autres facteurs intervenant dans la carcinogenèse, comme l'infection candidosique, pourraient être impliqués. Elle est fréquente et récidivante dans le LPB et il a été démontré que le *Candida albicans* participe à la catalyse de N-nitrosobenzyl-méthylamine et à une éventuelle transformation maligne ^[31]. Ce carcinogène, combiné à une synthèse élevée de RNA dans l'épithélium pendant le processus de dégradation-cicatrisation caractéristique de LPB, constitue peut-être un environnement favorable pour le développement d'un clone néoplasique ^[30]. L'inflammation liée à la candidose buccale pourrait également participer au processus de la transformation maligne.

Néanmoins, quelques auteurs contestent le potentiel de transformation maligne du LPB. Ils mettent en doute le diagnostic de LPB et considèrent que les lésions observées au voisinage du carcinome épidermoïde sont des lésions dysplasiques d'aspect lichénoïde ^[17]. Krutchkoff et coll. ^[32] ont procédé à une revue de la littérature sur la transformation maligne du LPB de 1950 à 1977 : ils concluent que seulement 16 cas sur 223 sont suffisamment documentés. Dans leurs conclusions ils avancent trois arguments : (1) les éléments cliniques et histologiques pour confirmer le diagnostic de LPB sont souvent insuffisants, (2) le carcinome épidermoïde se développe bien après l'apparition des lésions du LPB, (3) l'anamnèse comporte des notions insuffisantes sur l'exposition aux carcinogènes, en particulier au tabac ^[32]. Plus récemment Van der Meij et coll. ^[74] ont réalisé une autre revue de la littérature sur une période allant 1977 à 1997 avec les mêmes critères que Krutchkoff et coll. ^[32]. Parmi les 98 cas de transformation maligne du LPB

publiés pendant cette période, 33 seulement, soit 34% de cas publiés, ont été considérés comme suffisamment bien documentés. Avec une approche strictement statistique, ils ont calculé que le pourcentage moyen de transformation maligne de LPB est de 1% sur une période moyenne de 5 ans, soit un taux annuel de 0,2%, et ont trouvé une prévalence du LPB de 1% à 2% dans la population sur une période de 15 ans. A partir de ces données, la prévalence annuelle de transformation maligne pour le LPB est de 2 à 4 cas pour 100.000 habitants. Or, dans certaines régions du monde, cette prévalence correspond à celle du carcinome épidermoïde de la cavité buccale : il faut donc réévaluer la prévalence du LPB et/ou son potentiel de transformation maligne ^[5]. Une étude récente a recherché la perte d'hétérozygotie dans le LPB sur les chromosomes 3p, 9p et 17p car ces altérations qui sont fréquemment retrouvées dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, jouent un rôle dans le processus de transformation maligne. Les résultats ont été comparés avec ceux obtenus dans des lésions réactionnelles (d'origine non précisée par les auteurs) et dysplasiques et dans le carcinome épidermoïde. Dans le LPB, les anomalies génétiques sont moins fréquentes que celles observées dans les autres lésions ce qui permet aux auteurs de conclure que le LPB ne constituerait pas une affection présentant un risque de transformation maligne ^[80].

Au total, les données de la littérature apparaissent contradictoires; probablement, tout d'abord, parce que le stade évolutif du LPB n'est pas défini avec précision dans la plupart des études. Si l'on considère que la transformation maligne survient au stade de LPB atrophique ou sur un EPL - c'est-à-dire après plus d'une dizaine d'années d'évolution pour le LPB idiopathique -, les études statistiques ne peuvent avoir une réelle valeur que si on précise le stade évolutif pour chaque cas inclus dans la cohorte étudiée, à défaut de connaître exactement la durée d'évolution du LPB car on ignore bien souvent la date précise de son apparition. Par ailleurs, au cours de l'évolution, les lésions érosives peuvent être observées au cours de deux stades bien différents: lors des poussées de la phase d'état, elles sont secondaires à l'inflammation, tandis qu'au stade de LPB atrophique ou au stade d'EPL, elles sont dues à l'atrophie muqueuse. Or, les premières ne sont jamais le siège de transformation maligne d'où l'intérêt de bien préciser le stade évolutif du LPB. Comme dans la littérature, on parle d'érosions sans préciser le stade évolutif, les résultats présentés sont obligatoirement imprécis. De plus le taux de transformation obtenu est très variable car il dépend de la composition de la cohorte étudiée : il est plus élevé si l'on inclut surtout des cas de LPB au stade atrophique, il est plus faible si l'on inclut surtout des cas de LPB à la phase d'état. Enfin les auteurs qui contestent le potentiel de transformation maligne, le font le plus souvent sur la base d'une revue de la littérature et ne font aucune référence à leur expérience clinique personnelle. Et surtout ces auteurs n'apportent pas de réponse aux caractères spécifiques de cette transformation maligne : absence des facteurs carcinogènes classiques, localisations différentes, passage fréquent par le stade de carcinome verruqueux, prédominance de la forme bien différenciée, foyers de transformation multiples.

6.2. COX-2 et carcinogénèse

Plusieurs études ont mis en évidence une surexpression de la COX-2 dans certains cancers: cancers de côlon, de l'œsophage, du poumon, de la prostate et du sein, et dans le carcinome épidermoïde de la cavité buccale ^[27,44]. La COX-2 semble intervenir dans plusieurs processus importants de la carcinogénèse, entre autres dans l'angiogénèse et l'apoptose ^[66]. C'est plus particulièrement les PGs, surtout la PGE₂, qui favorisent l'angiogénèse, la

prolifération cellulaire, l'invasion tumorale et le développement des métastases ^[14]. La PGE₂ inhibe également le TNF et stimule la synthèse de l'IL10, cytokine qui a un effet immunosuppresseur ^[64]. Dans les cellules où l'on retrouve la p53 mutée, il y a une surexpression de la COX-2 ^[44].

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la prescription au long cours d'AINS entraîne une diminution de l'incidence du cancer de côlon ^[50,78]. Cependant les AINS comporte de nombreux effets indésirables, en particulier gastriques, principalement liés à l'inhibition de la COX-1. Pour réduire les effets gastriques indésirables, on a cherché à produire un inhibiteur sélectif de la COX-2. A la fin des années 90, deux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs, le rofecoxib et le célécoxib, ont été commercialisés. Très rapidement, on a observé que le traitement par les coxibs favorise la régression des polypes intestinaux dans la polypose adénomateuse familiale, prévient la survenue et/ou la récurrence des adénomes colorectaux et des cancers, et que les coxibs ont un effet inhibiteur sur l'angiogénèse dans les métastases des carcinomes hépatiques ^[50]. La COX-2 semble donc constituer une approche moléculaire pour la prévention et le traitement du cancer ^[3, 65]. Wang et coll. ont confirmé l'effet anti-angiogénique et chimopréventif du célécoxib pour le carcinome épidermoïde buccal à partir d'un modèle animal ^[77].

D'autres études ont montré qu'il existe une relation directe entre la surexpression de la COX-2 et le développement d'un carcinome épidermoïde. Itoh et coll. ont évalué la surexpression de la COX-2 par immunohistochimie : sur 72 prélèvements provenant de carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, 10 (13,9%) présentaient une surexpression de la COX-2. Il existerait une relation entre cette surexpression et la fréquence des métastases lymphatiques et des récidives postopératoires mais il n'y en aurait aucune avec l'âge, le sexe, le stade évolutif de la tumeur ^[27]. Tang et coll. ont aussi observé un taux élevé de COX-2 dans les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, mais ils n'ont pas pu établir une relation entre le taux et les paramètres cliniques ^[70]. Akita et coll. ont constaté que la surexpression de la COX-2 augmentait parallèlement avec la progression du processus de transformation maligne : une surexpression de la COX-2 est retrouvée dans 17% des cas d'hyperplasie, dans 63% des cas de dysplasie moyenne, dans 87% des cas de dysplasie modérée et dans 100% dans la dysplasie sévère ^[3]. Banerjee et coll. ont aussi observé une dysrégulation de l'expression du gène de la COX-2 dans les cellules des tissus précancéreux : la COX-2, couplée à une peroxydase, pourrait constituer le signal pour l'initiation du processus tumoral en favorisant la conversion des procarcinogènes en carcinogènes et en stimulant la progression de la tumeur. Ils ont aussi confirmé qu'un métabolite dépendant de la COX-2, la PGE₂, stimule la sécrétion de l'IL-10 et ce déséquilibre des cytokines aboutit à une diminution du contrôle du processus tumoral par le système immunitaire et à une inactivation de la séparation des cellules néoplasiques en voie d'apoptose, phénomène qui contribue à la progression de la tumeur ^[6]. Sudbo et coll. ont étudié l'expression de la COX-2 et la structure d'ADN dans le carcinome épidermoïde buccal : sur 29 patients, 26 exprimaient la COX-2 et 25 avaient une aneuploïdie. Par contre, sur 13 cas qui présentaient des dysplasies avec diploïdie et tétraploïdie, aucun n'a montré une surexpression de la COX-2 ^[66]. Terakado et coll. ont montré que le niveau d'expression de la COX-2 est inversement proportionnel à la sensibilité de la tumeur à la radiothérapie : 17 des 22 patients qui exprimaient la COX-2, n'ont eu aucune évolution favorable après la radiothérapie. Ils suggèrent que cette résistance à la radiothérapie pourrait être secondaire à l'action anti-apoptotique de la COX-2 ^[71].

7. Conclusion

Ce travail visait à étudier l'expression de la COX-2 dans le LPB, une affection connue pour son potentiel de transformation maligne. En effet, le LPB passe cliniquement de la phase initiale à la phase d'état puis, après plusieurs années, à la phase tardive (LPB atrophique et stade post-lichénien). L'évolution du LPB vers l'atrophie lui confère un potentiel de transformation maligne. Toutefois, cette évolution spontanée du LPB ne paraît pas aboutir systématiquement à un EPL et tout EPL ne semble pas avoir le même potentiel de transformation maligne. Cette évolution se traduit histologiquement par une diminution de l'infiltrat inflammatoire qui a complètement disparu au stade d'EPL.

En évaluant l'expression de la COX-2 par rapport à deux protéines de référence, la COX-1 et l'ERK1/2, on a constaté une forte surexpression de la COX-2 dans tous les stades du LPB ainsi qu'à l'EPL, et il n'y a pas de différence significative entre les différents stades du LPB. Par ailleurs, chez les patients ayant un LPB, l'expression de la COX-2 ne semble pas être influencée par le tabagisme.

Le fait que des taux de COX-2 élevés sont détectés dans le LPB (état inflammatoire important), le LPBA (état inflammatoire modéré) et l'EPL (état inflammatoire très faible, voire absent) indique que, dans l'évolution du LPB, l'expression de la COX-2 n'est pas uniquement induite par l'inflammation. Ceci est évident surtout dans le LPBA peu actif et l'EPL où l'expression de la COX-2 persiste alors que les lymphocytes sont rares ou absents. Cette observation suggère que d'autres cellules que les lymphocytes interviennent dans l'expression de la COX-2, et on peut se poser la question de savoir si les cellules de l'épithélium peuvent également jouer un rôle important dans l'induction de la COX-2. La surexpression de la COX-2 dans l'EPL suggère qu'à ce stade des facteurs activant la croissance cellulaire pourraient induire l'expression de la COX-2. En effet, la COX-2 est surexprimée dans différents cancers, tels que les cancers de côlon, de l'œsophage, de la prostate ainsi que dans le carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

Un nombre croissant de travaux montrent que la COX-2 est impliquée dans l'angiogénèse et l'apoptose et semble jouer un rôle important dans la carcinogénèse. Dans les lésions de la muqueuse buccale, une surexpression de la COX-2 a été observée dans les cellules en voie de transformation maligne, l'importance de la surexpression paraissait liée au degré de dysplasie ^[3].

A ce stade, différentes questions peuvent être posées. La COX-2 est-elle une molécule qui intervient dans le processus de transformation maligne dans le LPB comme cela été démontré pour les dysplasies ? Un traitement avec des inhibiteurs de la COX-2 pourrait-il ralentir le processus de la transformation maligne dans le LPB ?

La COX-2 semble avoir un rôle inducteur dans la transformation maligne du LPB, mais son mécanisme d'action reste à élucider. Pour obtenir des informations plus précises, il sera sans doute nécessaire d'envisager des études utilisant du tissu ou des cellules en culture, un modèle expérimental qui exclu certains paramètres pouvant intervenir dans l'expression de la COX-2 ou l'altérer, tels que l'hygiène bucco-dentaire, le tabac ou les traumatismes. Les recherches sur les mécanismes moléculaires intervenant dans ce processus de transformation maligne devraient aboutir à une stratégie de prévention mieux ciblée.

8. Bibliographie

1. Abraham SC, Ravich WJ, Anhalt GJ, Yardley JH, Wu TT. Esophageal lichen: planus case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000; 12: 1678-82.
2. Acay RR, Felizzola CR, Soares de Araujo N, Machado de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol* 2006; 42: 475-80.
3. Akita Y, Kozaki K, Nakagawa A, Saito T, Ito S, Tamada Y, Fujiwara S, Nishikawa N, Uchida K, Yoshikawa K, Noguchi T, Miyaishi O, Shimozaoto K, Saga S, Matsumoto Y. Cyclooxygenase-2 is a possible target of treatment approach in conjunction with photodynamic therapy for various disorders in skin and oral cavity. *Br J Dermatol* 2004; 151: 472-80.
4. Andreasen JO. Oral lichen planus: a clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-42.
5. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus: a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-6.
6. Banerjee AG, Gopalakrishnan VK, Bhattacharya I, Vishwanatha JK. Deregulated cyclooxygenase-2 expression in oral premalignant tissues. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 1265-71.
7. Barnard NA, Scully C, Evenson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 421-4.
8. Boisnic S, Frances C, Blanchet M-C, Szpirglas H, Charpentier Y. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 462-5.
9. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 55-8.
10. Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int* 2006; 37: 261-71.
11. Calabrese C, Fabbri A, Benni M, Areni A, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Squamous cell carcinoma arising in esophageal lichen planus. *Gastrointest Endosc* 2003; 4: 596-9.
12. Campisi G, Giovannelli L, Arico P, Lama A, Di Liberto C, Ammatuna P, D'Angelo M. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 705-11.
13. Cernéa P, Kuffer R, Brocheriou C. L'épithélioma sur lichen plan buccal. *Act Odont Stomatol* 1971; 96: 473-90.

14. Chang G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, Edelstein D, Soslow RA, Koki AT, Woerner BM, Masferrer JL, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase expression is upregulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 991-4.
15. Chandrasekharan N V, Dai H, K. Lamar Turepu Roos, Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, Daniel L. Simmons. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13926-31.
16. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 431-6.
17. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 119: 1278-85.
18. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 32-7.
19. Franck JM, Young AW Jr. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg* 1995;10: 890-4.
20. Hallopeau H. Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec néoplasie voisine dans la région maxillaire. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1910; 17: 32.
21. Hatchuel DA, Peters E, Lemmer J, Hille JJ, McGaw WT. Candidal infection in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 172-5.
22. Hietanen J, Paasonen MR, Kuhlefelt M, Malmström M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol* 1999; 35: 278-82.
23. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7384-8.
24. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17: 219-25.
25. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo GC. No evidence of HCV infection or liver disease in english patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillfac Surg* 1998; 27: 65-6.
26. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J* 2005; 198: 361-6.
27. Itoh S, Matsui K, Furuta I, Takano Y. Immunohistochemical study on overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: its importance as a prognostic predictor. *Oral Oncol* 2003; 39: 829-35.

28. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 35-41.
29. Kaltz RW, Brahim J S, Travis W D. Oral squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 282-5.
30. Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma. Case report and update of the literature. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 543-7.
31. Krogh P, Hand B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1543-8.
32. Krutchkoff DJ, Cutler L, Lascowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978; 7: 1-7.
33. Kuffer R. Traitement du lichen plan buccal. I. Généralités, les particularités évolutives du lichen plan buccal, le bilan avant traitement. *Rech Dermatol* 1988 ; 1: 496-506.
34. Kuffer R, Lombardi T. Erosion and ulceration occurring on oral lichen planus. Comments on the article "Erosive lichen planus: what is this?" by A. Rebora. *Dermatology* 2003; 207: 340-1.
35. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 184-5.
36. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman P, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 40-51.
37. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 2005 ; 100: 164-78.
38. Manz B, Paasch U, Sticherling M. Squamous cell carcinoma as a complication of long-standing hypertrophic lichen planus. *Int J Dermatol* 2005; 44: 773-4.
39. Malherbe E, Drocco C, Lombardi T. Lichen plan buccal et hépatite C. *Real Clin* 1997; 8: 183-90.
40. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997; 3: 58-63.
41. Mignona MD, Lo Muzio L, Favia G, Mignona RE, Carbone R, Bucci E. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 575-8.

42. Mignona MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001; 37: 262-7.
43. Mignona MD, Fedele S, Russo L, Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus. Is there any evidence? *Oral Oncol* 2004; 40: 120-30.
44. Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 537-46.
45. Moraitis D, Baoheng D, Lorenzo M, Boyle J, Weksler B, Cohen E, Carew J, Altorki N, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg A. Levels of cyclooxygenase-2 are increased in the oral mucosa of smokers: evidence for the role of epidermal growth factor receptor and its ligands. *Cancer Res* 2005; 2: 664-70.
46. Morita I, Schindler M, Regier MK, Otto JC, Hori T, DeWitt DL, Smith WL. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J Biol Chem* 1995; 270: 10902-8.
47. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Lichen planus and hepatitis C in northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 910-4.
48. Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T, Sasaki M, Shirasuna K, Harada M, Niho Y. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 556-63.
49. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid lesion reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 459-65.
50. Peek RM. Prevention of colorectal cancer through the use of COX-2 selective inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: S50-6.
51. Picot D, Garavito RM. Prostaglandin H synthase: implications for membrane structure. *FEBS Lett* 1994; 346: 21-5.
52. Pimenta FJ, Pinheiro MD, Gomez RS. Expression of hMSH2 protein of the human DNA mismatch repair system in oral lichen planus. *Int J Med Sci* 2004; 1: 146-51.
53. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa (p 29-30). In WHO international histological classification of tumours, 2nd ed, Springer, Berlin, 1997.
54. Ramer MA, Altchek A, Deligdisch L, Phelps R, Montazem A, Buonocore PM. Lichen planus and the vulvovaginal - gingival syndrome. *J Periodontol* 2003; 74: 1385-93.

55. Samson J, Carrel J-P, Gabioud F. Le lichen plan buccal. *Rev Med Suisse Romande* 1998; 118: 57-60.
56. Scully C, El-Korm M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 431-58.
57. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.
58. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 176-82.
59. Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1684-8.
60. Silverman S. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1286-8.
61. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 30-4.
62. Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 665-70.
63. Spencer AG, Woods JW, Arakawa T, Singer II, Smith WL. Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by immunoelectron microscopy. *J Biol Chem* 1998; 273: 9886-93.
64. Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J, Zhu L, Kronenberg M, Miller PW, Portanova J, Lee JC, Dubinett SM. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164: 361-70.
65. Subbaramaiah K, Dannenberg A. Cyclooxygenase-2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 96-102.
66. Sudbo J, Ristimäki A, Sondresen JE, Kildal W, Boysen M, Koppang HS, Reith A, Risberg B, Nesland JM, Bryne M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. *Oral Oncol* 2003; 39: 497-505.
67. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449-56.
68. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2002; 47: 290-7.

69. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 350-65.
70. Tang DW, Lin SC, Chang KW, Chi CW, Chang CS, Liu TY. Elevated expression of cyclooxygenase (COX)-2 in oral squamous cell carcinoma--evidence for COX-2 induction by areca quid ingredients in oral keratinocytes. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 522-9.
71. Terakado N, Shintani S, Yano J, Chunnan L, Mihara M, Nakashiro K, Hamakawa H. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with radioresistance in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004; 40: 383-9.
72. Valente G, Pagano M, Carrozzo M, Carbone M, Bobba V, Palestro G, Gandolfo S. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 135-40.
73. Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology* 2001; 203: 303-7.
74. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE Van der Wal JE, Bezemer PD, Van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 307-10.
75. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 164-71.
76. Voûte ABE, De Jong WFB, Schulten EAJM, Snow GB, Van der Waal I. Possible premalignant character of oral lichen planus: the Amsterdam experience. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 326-9.
77. Wang Z, Fuentes CF, Stanley M, Shapshay SM. Antiangiogenic and chemopreventive activities of celecoxib in oral carcinoma cell. *Laryngoscope* 2002; 112: 839-43.
78. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 1-8.
79. Whyte DA, Broton CE, Shillitoe EJ. The unexplained survival of cells in oral cancer: what is the role of p53? *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 125-33.
80. Zhang L, Michelsen C, Cheng X, Zeng T, Priddy R, Rosin MP. Molecular analysis of oral lichen planus: a premalignant lesion? *Am J Pathol* 1997; 151: 323-7.

Glossaire

ANOVA	one-way analysis of variance
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
COX-1	cyclo-oxygénase 1
COX-2	cyclo-oxygénase 2
ECL	enhanced chemiluminescent
EDTA	éthylène-diamine-acide tétra-acétique
EGF	epidermal growth factor
EGTA	éthylène-glycol-acide tétra-acétique
ERK $\frac{1}{2}$	extracellular signal-regulated kinase
GVHD	graft-versus-host disease
HPV	human papilloma virus
IL2	interleukine 2
IL10	interleukine 10
INF	interféron
LP	lichen plan
LPB	lichen plan buccal
MAPK	mitogen-activated protein kinase
OIN	oral intraepithelial neoplasia
PG	prostaglandine
PGE ₂	prostaglandine E ₂
PGI ₂	prostacycline
p53	protéine p53
rpm	round per minute
s.e.m.	standard error of the mean
TNF	tumor necrosis factor
TXA ₂	thromboxane A ₂